

EINE VERGLEICHENDE ANALYSE BIOPTISCHER
UND BIOCHEMISCHER ERGEBNISSE BEI
HEPATITIS INFECTIOSA
ANHAND VON 100 UNTERSUCHUNGSBEFUNDEN

EKKART SCHRADER

1973
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A.	
1. Einleitung	1
2. Einige historische Daten	2
3. Nomenklatur	3
4. Zur Virologie	4
5. Ergebnisse ähnlicher Untersuchungen	6
7. Ziel der Untersuchung	8
8. Zur Sache und Methode	9
9. Das beobachtete Krankengut	13
10. Die Biopsie	15
B.	
Einige Schwerpunkte der biochemischen Hepatitis- diagnostik, ihre Ergebnisse und ihr Vergleich mit der Leberstruktur bei 100 Fällen mit Hepatitis infectiosa im histologisch floriden oder abklingenden Stadium	17
I Ergebnisse	17
1. Serumalbuminverhalten als Leberfunktions- probe	17
2. Serumalbuminabfall und Leberzellnekrosen	18
3. Transaminasenverhalten als Leberintegri- tätsprobe	19
4. SGPT-Anstieg und Leberzellnekrosen	20
5. SGOT-Anstieg und Leberzellnekrosen	21
6. Kasuistik	22
7. Der de Ritis-Quotient SGOT/SGPT und der klinische Verlauf	26
8. Serumeisenverhalten	28
9. Serumeisenanstieg und Leberzellnekrosen	29
10. Serum-Cholinesterase	30
11. Serumcholinesteraseabfall und Leberzell- nekrosen	31

12. Morphologische Befunde bei einigen Patienten mit extrem erniedrigter Serumcholinesterase	32
13. Gamma-Globulinverhalten	33
14. Gamma-Globulinanstieg und Schwellung und/oder Vermehrung der KUPFFERschen Sternzellen	34
15. Zur Frage der Zuverlässigkeit der klinischen Diagnose "Hepatitis infectiosa" - gemessen an den Ergebnissen der Leberhistologie	35
II Diskussion der Ergebnisse	37
C. Zusammenfassung	47
D. Literaturverzeichnis	50

A. 1. Einleitung

Statistische Untersuchungen ergaben 1961, daß von 1955 bis 1960 in Westdeutschland etwa 150 000 Fälle von Hepatitis infectiosa gemeldet wurden.

Zur gleichen Zeit etwa (1961) stand diese Krankheit in den USA mit einer Anzahl von 720 000 gemeldeten Fällen bezüglich ihrer Häufigkeit im Gesamtbild der akuten Virusinfektionskrankheiten an zweiter Stelle hinter der Influenza.

Hepatitis infectiosa und homologer Serumikterus werden beide im Folgenden unter dem Begriff Virushepatitis zusammengefaßt. Für die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung ist es nicht von Belang, die von vielen Autoren vermutete Existenz zweier viraler Varianten zu berücksichtigen - dies umso bedenkenloser, als bereits 1953 Untersuchungen von BENAZET u.a. ergaben, daß sich Hepatitis infectiosa und homologer Serumikterus (SH) in den pathologisch-anatomischen Veränderungen des Parenchyms, den entzündlichen histiolymphozytären Infiltrationen in den Portalzwischenräumen und den Kapillaren außerordentlich ähneln. (13)

SCHAFER und POPPER beschreiben die Virushepatitis als eine zur Generalisation neigende Systemerkrankung, die gelegentlich mit Gelbsucht einhergehe - um nur eine von zahlreichen Definitionen anzuführen. (33)

Besonders jugendliche Erwachsene scheinen bevorzugt betroffen zu werden. Jedoch sind auch Fälle von HE im frühesten Lebensabschnitt, vereinzelt sogar mit kongenitaler Ätiologie, bekannt. (29) Echte Erstmanifestationen, bei denen das Rezidiv einer bisher nicht erfaßten Hepatitis nicht ausgeschlossen werden konnten, treten andererseits auch im hohen Alter nicht allzu selten auf.

Nach JAKOB sind die Angaben über eine tatsächliche Zunahme der Krankheit während der letzten Jahre mit Skepsis aufzu-

nehmen: "Der Fortschritt in der Entwicklung und Verfeinerung diagnostischer Methoden erlaubt es heute auch zuverlässig fragliche Fälle abzuklären und läßt nur selten eine derartige Erkrankung unerkannt!"

Dieser Optimismus in der Frage der Diagnostik der Leberkrankheiten wird indes nicht von allen Autoren geteilt. (21) Außerdem ist hinzuzufügen, daß die Zahl der unbehandelt ausheilenden Hepatitiden, die vom Patienten als Grippe oder Unpäßlichkeit registriert wurden oder die der in larvierter Form weiterschwelenden Leberentzündungen, auch heute eine erhebliche Rolle spielen dürfte.

2. Einige historische Daten

Erstmalig erwähnt wird die Hepatitis von HIPPOKRATES. In Westeuropa findet sich das erste Zeugnis 751 in einem päpstlichen Schreiben an den Hl. Bonifaz, Erzbischof von Mainz. (40) QUINCKE gebührt das Verdienst, die Hepatitis als selbständige klinische Einheit erstmalig 1903 beschrieben zu haben. Jedoch weisen VAN ROOYEN und RHODES (40) 1948 ausdrücklich darauf hin, daß von W. STOKES bereits 1839 eine leichte Hepatitisform als Ursache der Gelbsucht angesehen wurde.

Während einiger großer Kriege, auch in jüngster Geschichte, gewann die Virushepatitis geradezu strategische Bedeutung. V. BORMANN nannte sie die "Militärkrankheit". Bis etwa zum zweiten Weltkrieg, bei einigen Autoren auch noch längere Zeit darüber hinaus, wurde dieses Krankheitsbild unter der Bezeichnung Icterus catarrhalis geführt - einem Ausdruck, dem, wie sich bald zeigte, eine spekulative Vorstellung vom patho-physiologischen Geschehen zugrunde lag. Häufigkeit und Verlaufsschwere während des letzten Krieges waren ohne Zweifel besonders angetan, herkömmliche Auffassungen vom Wesen

der Krankheit auf ihre Gültigkeit hin besonders sorgfältig zu überprüfen.

So hat der Begriff des katarrhalischen Ikterus heute nur mehr medizinhistorisches Interesse. Trotz der in vielen Fällen für eine Infektionserkrankung ungewöhnlich langen Inkubationszeit konzentrierte sich der Verdacht auf ein infektiöses Contagium als auslösenden Faktor.

3. NOMENKLATUR

Die Bezeichnung Hepatitis epidemica ist von LINDSTEDT im Jahr 1919 eingeführt worden. SIEDE hält allerdings das Beiwort "epidemica" für problematisch, weil die Krankheit auch sporadisch auftritt. (13)

In Rußland wird die HE seit 1898 als BOTKINSche Krankheit bezeichnet.

KALK hält die Benennung "homologe Serumhepatitis" als Übersetzung von "homologous serum jaundice" des anglo-amerikanischen Schrifttums für sprachlich nicht exakt. (18) Nach einer Empfehlung der WHO hat man sich heute allgemein auf den Begriff der "Hepatitis infectiosa" geeinigt.

Dabei werden heute von vielen Hepatologen gemeinsam unterschieden:

- I. eine akute ikterische Hepatitis (ca. 30 % der akuten Fälle)
 - a) mit typischem Verlauf
 - b) mit cholestatischem Verlauf
 - c) als seltene aktive, lupoide Hepatitis
- II. eine akute anikterische Hepatitis (ca. 70 % der akuten Fälle)
- III. eine sogenannte persistierende Hepatitis

IV. eine chronische Hepatitis

- a) als gewöhnliche chronische Hepatitis
- b) als progredient chronische Hepatitis
- c) als eine in Cirrhose übergehende chron. Hepatitis.

4. Zur Virologie

Es gilt heute als weitgehend gesichert, daß die Hepatitis infectiosa durch ein filtrierbares Agens ausgelöst wird, wobei sich aufgrund von Versuchen an freiwilligen Personen mehrere Erregertypen differenzieren ließen.

Die Virusnatur des Hepatitisserregers wurde bereits 1930 von BERGSTRAND vermutet (13). Erste Versuche eines experimentellen Nachweises dürften von SIEDE und MEDNY 1941 unternommen worden sein (40). Auch VOEGLT (12) lieferte einen ersten möglichen Beweis für die Virusätiologie: bakterienfreier, SEITZ-filtrierter Duodenalsaft erkrankter Personen übertrug die Krankheit auf freiwillige Versuchspersonen.

1943 gelang es CAMERON und 1944 BRADLEY und MC CALLUM (12) im akuten Stadium einen pathogenen Faktor auch im Blut bzw. Stuhl nachzuweisen - ebenfalls durch Versuche an Freiwilligen. S. SHERLOCK berichtet über angebliche Nachweismöglichkeiten zytopathogener Effekte an menschlichen lebenden Epithelzellen durch infektiöses Material. (40) Auch sei eine Markierung durch fluoreszierendes Rekonvaleszenten-gamma-Globulin in der Kultur gelungen ebenso wie der Virusnachweis in Gewebskulturen, die mit gepooltem Plasma Hepatitiskranker beschickt waren. Diese Angaben bedürfen, wie auch HAAS betont, noch weiterer Bestätigung. (13)

Aus klinischen, histologischen und tierexperimentellen Versuchen geht der Polytropismus des Hepatitisvirus hervor. Es unterscheidet sich auch hierin nicht von vielen anderen Viren. Kommt es zu einer Infektion oder zur Manifestation der

Krankheit, so scheint neben einem allgemeinen Viscerotropismus ein besonderer Hepatotropismus des Erregers im Vordergrund zu stehen. (13) Die Eigenschaft des Erregers wird darüber hinaus auch als zytotoxisch charakterisiert, im Gegensatz etwa zu den zytokinetischen Fähigkeiten warzenauslösender Viren.

Beispielsweise schließt GRUMBACH aus der Beobachtung, "daß die eben wahrzunehmenden mikroskopischen Umbildungen sich an der Gestalt der großen Leberzelle abzeichne, daß die Leberzelle Angriffspunkt und Sitz des Virus sei". (12)

Dabei gehören Zellnekrosen, für die die direkte toxische Wirkung des Virus verantwortlich gemacht wird, nach der Auffassung EPPINGERS bereits dann, wenn sie zunächst nur vereinzelt auftreten, zum Formenkreis der akuten Leberatrophie. (13)

Neben den Gruppen- oder Einzelzellnekrosen findet sich bei der akuten Virushepatitis, wie ROESSLE es beschrieb, ein hyperaktives retikuloendotheliales System als Zeichen eines aktiven Entzündungsprozesses, "eine gesteigerte Verdauungstätigkeit des Mesenchyms". (37)

Abschließende Untersuchungen über den angenommenen Unitarismus beider Erregertypen liegen noch nicht vor. WELLER (13) wies bereits 1950 auf zahlreiche gleichartige biologische Eigenschaften hin, die mehr für eine Identität als Verschiedenheit der Erreger sprächen. WIENER und WEXLER (13) vertraten 1957 die Ansicht, daß beide Viren, die sie für die Hepatitis infectiosa verantwortlich machen, verwandt seien. Das Virus der Serumhepatitis gilt auch, nach einer ebenfalls von diesen beiden Autoren aufgestellten Theorie, als ein in Antikörper gehülltes Hepatitis infectiosa-Virus, das aufgrund seiner besonderen Eigenschaften eine längere Zeit zur Manifestation brauche.

Gegen eine antigene Identität beider Viren sprechen nach NEEFE u.a. (13) die meist lebenslängliche Immunität nach infektiöser Hepatitis, die fehlende Immunität gegen die SH jedoch bzw. sogar erhöhte Anfälligkeit für letztere.

KALK hält beide Erreger für milieubedingte Varianten des gleichen Typs. (18)

Die exakte Größe des Virus A ist unbekannt. Das SH-Virus soll nach Infektionsversuchen einen Durchmesser von 25 μ oder weniger haben (40): Nach POPPER stellt der bisher mißlungene Versuch, das SH- oder HE-Virus zu züchten, einen auffallenden Kontrast zu vielen in jüngster Zeit errungenen Erfolgen in der Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur Leberpathologie dar. (32) Die Erfahrung, daß auch die Übertragung der Krankheit auf Versuchstiere erhebliche Schwierigkeiten bereite, hat nach EYER (13) zu der Meinung geführt, das Hepatitisvirus für einen ausschließlich menschenpathogener Erreger zu halten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich gerade in jüngster Zeit zur Frage der Virologie des Hepatitiserserregers oder der Hepatitiserserger eher Unsicherheit breitmacht, da reproduzierbare Nachweisverfahren nach wie vor fehlen.

5. ERGEBNISSE ÄHNLICHER UNTERSUCHUNGEN

CRUZ, PERALTA u.a. (5) unternahmen den Versuch, Beziehungen zwischen klinischen und anatomischen Befunden nach Ablauf der Krankheit anhand von Leberbiopsien nachzuweisen:

Bei 25 Erwachsenen, die an Hepatitis infectiosa litten, wurden 30 Leberblindpunktionen durchgeführt. Läppchenbau, periportales Feld, Retikulum und Zellbild wurden getrennt betrachtet. Dabei bestand in der Rekonvaleszenz, hier 4 Monate nach Ablauf des Ikterus, ein deutlicher Gegensatz zwischen

der nahezu einheitlichen Histologie und dem klinischen Bild: Von 8 Fällen, die histologisch mäßige Veränderungen im Sinne einer abgelaufenen Hepatitis zeigten, zeigten sich 5 ohne jeden klinischen Befund. Bei 3 Patienten fand sich ein "unspezifisches Syndrom". Auch in späteren Stadien - 5 Monate bis 5 Jahre - fand sich keine völlige Übereinstimmung zwischen klinischen Erscheinungen, Laborbefunden und dem histologischen Ergebnis. Somit ergab diese Untersuchung: Klinik und Laboruntersuchung gestatten keine sichere Aussage über das histologische Bild der Leber.

Welchen Wert die Leberblindpunktion, die erstmalig EHRLICH 1883 vornahm, für die Diagnostik hepatologischer Erkrankungen besitzt, wurde deutlich auch durch die Beobachtungen, die WARD und ULEVITCH (47) anstellten: Bei 492 von 1000 analysierten Fällen wurde die klinische Diagnose aufgrund des Befundes bestätigt. Bei 247 Patienten dagegen mußte die klinische Diagnose durch die Ergebnisse der Histologie korrigiert werden.

Auch POPPER konstatiert die weitgehende Inkongruenz histopathologischer Ergebnisse und blutchemischer Funktionsproben. Von dem erstrebten Ziel einer auch nur näherungsweise regelmäßigen Übereinstimmung beider Untersuchungsverfahren sei man noch recht weit entfernt. (32)

Andere Autoren wie HOFF (16) betonen dagegen die Korrelation zu den schon länger bekannten zahlreichen funktionellen Leistungen im ebenso komplizierten architektonischen Bau der Leberzellen. Elektrophorese und Thymoltrübung seien allerdings durchaus nicht leberspezifisch. Bei einem Struktur-Funktions-Vergleich weist allerdings KALK darauf hin, daß den veränderten Labilitätsproben eine reaktive Mehrtätigkeit des RES und der gestörten Gallenfarbstoff- und Bromsulfaein-ausscheidung eine Schädigung der Leberzelle unmittelbar entspräche. (18)

POPP (31) fordert: "Ein Zusammenhang zwischen Funktion und Struktur muß auch dann bestehen, wenn man ihn nicht sehen kann. Die Schwierigkeiten bestehen darin, den Zusammenhang mit entsprechenden Untersuchungsmethoden zu finden!" Allerdings, so fügt er später hinzu, müsse auch betont werden, daß gleiche Veränderungen nicht unbedingt gleiche Ursachen beweisen - ein Umstand, der offenbar in besonderem Maße für Fragestellungen zur Pathophysiologie und Pathomorphologie der Lebererkrankungen gilt. Trotz weitgespannter funktioneller Leistungen reagiert die Leber auf entzündliche oder toxische Reize recht uniform.

Auch KALK steht dem Versuch eines Funktion-Struktur-Vergleichs skeptisch gegenüber, da, wie er feststellt, beide Gewebsanteile befallen seien, also sowohl Parenchym als auch Mesenchym, und somit eine Antwort auf die Frage nach etwaigen Beziehungen sehr erschwert sei.

7. ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziel dieser Untersuchung soll sein, mit einem nach bestimmten, weiter unten zu erläuternden Grundsätzen ausgewählten Beobachtungsgut anhand mehrerer Vergleichskombinationen Kongruenz oder Inkongruenz wesentlicher pathomorphologischer und blutchemischer Ergebnisse nachzuweisen und statistisch zu erhärten.

Es werden 100 Fälle mit infektiöser Hepatitis in zwei Gruppen unterteilt. Als Kriterium der Zuordnung zur einen oder anderen Gruppe gilt die jeweilige histologische Diagnose: "floride Hepatitis" oder "abklingende Hepatitis".

Bei beiden, histologisch differenten, Gruppen werden gemeinsame Vergleichspaare wie z.B. "Albuminverhalten i.S./Nekrosehäufung im Gewebsbild" zusammengestellt.

Der arithmetische Mittelwert, die Einzelwertstreibreite und die Signifikanzgrenzen der Laborwerte beider Gruppen werden ermittelt und verglichen.

Angaben über Veränderungen des Lebergewebes werden folgendermaßen quantifiziert, beispielsweise wenn es sich um den morphologischen Parameter "Leberzellnekrose" handelt, und als Gewebsindex oder "histologischer Index" bezeichnet:

"keine Angaben vorhanden" = 0

"als vereinzelt angegeben" = 1

"als mäßig gehäuft angegeben" = 2

"als gehäuft angegeben" = 3

"als stark gehäuft angegeben" = 4.

Blutchemische Werte und solchermaßen quantifizierte histologische Angaben werden koordiniert und graphisch dargestellt, um anschließend in einer Korrelationsstatistik miteinander verglichen zu werden. Fehlen Angaben im histologischen Ergebnis über vergleichsrelevante morphologische Veränderungen, so wird der betreffende Einzelfall mit 0 bewertet und für die Korrelationsstatistik nicht berücksichtigt.

Abschließend soll nach Berechnung des Korrelationskoeffizienten r entschieden werden, ob im untersuchten Krankengut statistisch gesicherte Beziehungen zwischen den genannten Parametern bestehen oder nicht.

8. ZUR SACHE UND METHODE

Diesem Versuch stehen einige Bedenken sachlicher und methodischer Art entgegen.

Zum ersten: Kann bei dem relativ geringen Umfang des Punctionsmaterials der mikroskopische Eindruck als repräsentativ für die wesentlichen krankheitsspezifischen Gewebsveränderungen gelten?

Da es sich bei der Hepatitis infectiosa um einen diffusen Leberschaden handelt, der das ganze Organ erfaßt, kann diese Frage im wesentlichen positiv beantwortet werden. Anders verhält es sich mit manchen Hepatitiden im Stadium der Regression, bei denen die pathologischen Gewebsveränderungen ungleichmäßig und herdförmig verteilt sein können. Daß dieser Umstand für die Patientengruppe mit Hepatitis infectiosa im abklingenden Stadium Bedeutung erlangen könnte, wird später zu berücksichtigen sein. - Am Rande sei erwähnt, daß bei den sogen. granulomatösen Hepatitiden per definitionem das Leberparenchym nicht diffus, sondern in isolierten Herden, eben den Granulomen, verändert ist. (21)

Zum zweiten: Kann weiter mit konventionellen, lichtmikroskopischen Mitteln eine brauchbare Wiedergabe j e n e r Gewebsqualitäten erwartet werden, die quantitativ meßbare Beeinträchtigungen der Funktion oder Organintegrität der Leber bedingen? - Dazu ein Beispiel: Im akuten Stadium steht einer papierelektrophoretisch meßbaren Einschränkung der Albuminsynthese morphologisch eine Erweiterung und Zertrümmerung des granulären endoplasmatischen Retikulums gegenüber, die als solche nur elektronenoptisch zu erfassen ist. So vermag POPPER herkömmlicher lichtmikroskopischer Methodik nur geringe Aussicht auf Erfolg zu bescheinigen: Beim Vergleich der morphologischen Veränderungen mit den Ergebnissen der Lebertests seien seine Erfahrungen enttäuschend gewesen. (32) Unter dem Hinweis, daß bei Ausfall der Leber nur ein geringer Teil des Organs genüge, um die normale Funktion aufrechtzuerhalten, bemerkt er Folgendes:

"Das konventionelle lichtmikroskopische Bild der Leber ist ... nicht in jeder Hinsicht in der Lage, eine Funktionsstörung wiederzuspiegeln. Eindrucksvolle morphologische Veränderungen wie Leberzellnekrosen, die Strukturveränderungen zugrundegehender Zellen oder die nachfolgende entzündliche Reaktion stellen im übrigen nur einige wichtige Kriterien dar."

Dazu ist festzuhalten: Zweifellos kann ein Lichtmikroskop mit seiner relativ geringen Auflösung kein u m f a s - s e n d e s Bild der Veränderungen insgesamt ergeben, die blutchemisch meßbar sind. Es drängt sich in diesem Zusammenhang die Frage auf, ob und mit welcher mikroskopischen Technik dieses Problem überhaupt zu lösen sein wird. Auch die elektronenoptische Technik brachte bisher nicht die Beantwortung mancher wichtiger Frage. (32)

Es blieb also für den Rahmen der vorliegenden Untersuchung nichts weiter übrig, als bei der Auswahl der Vergleichswerte ausschließlich jene zu berücksichtigen, die zwei Forderungen mit Sicherheit genügten:

- a) Sowohl anatomischer als auch blutchemischer Befund mußten in ausreichendem Maße der Hepatitis eigen-
tümlich sein.
- b) Der pathophysiologische Kausalzusammenhang beider mußte hinreichend schlüssig sein.

WEPPLER (46), POPPER und SCHAFFER (32) geben an, daß die Histologie der akuten Hepatitis infectiosa keine diagnostischen Schwierigkeiten macht, wenn ein Vollbild vorliegt. Nach SCHMID ist die akute Erkrankung sogar zu 100 % histologisch zu diagnostizieren, auch wenn Anamnese und klinischer Befund nicht bekannt sind.

Von anderer Seite werden höchstens die Veränderungen an den epithelialen Elementen als im gewissen Sinne kennzeichnend für die Krankheit anerkannt. KALK steht dagegen auf dem Standpunkt, daß es einen für die Hepatitis allgemein charakteristischen Befund gäbe, wobei er besonders auf die stereotype Kombination und Reihenfolge einiger entzündlicher Reaktionen hinweist. (28) Ähnlich äußert sich SMETANA: "Obwohl ein echtes morphologisches Charakteristikum der akuten Hepatitis, das allein bei diesem Krankheitsbild unverkennbar auftaucht, fehlt, gibt es doch eine Reihe wichtiger Merkmale,

deren variables Kombinationsmuster im Einklang mit dem klinischen Befund die klare Diagnose rechtfertigt." (2)

Der Forderung nach hepatitispezifischer Untersuchungsmethodik ist vergleichsweise dazu ungleich schwieriger nachzukommen: Eine Erörterung dieses Problems erfolgt bei der Diskussion der Ergebnisse und der ihnen zugrundeliegenden Untersuchungsmethoden. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang etwa der diagnostisch vieldeutige Anstieg der gamma-Globuline oder die im akuten Stadium häufig anzutreffende vermehrte Trübungsneigung des Serums, die durch viele Faktoren beeinflusst wird.

Die Enzymdiagnostik jedoch als echte Integritätsprobe gestattet einen direkten Einblick in die Veränderungen des Gewebes. Hier ist also die geforderte Spezifität der Methode am ehesten gegeben.

Zum dritten: Methodische Bedenken betreffen den Umstand, daß die Untersuchung sich auf einen Vergleich zweier ungleicher Parameter stützt.

Dazu ist anzuführen, daß Erscheinungen des Lebendigen, wie sich im Gewebsbild präsentieren, quantitativ nur mit spezieller histologischer Meßmethodik zu erfassen sind, die bisher nur in einzelnen Teilgebieten der Histologie und Pathologie angewandt wird. (15) Der Vergleich ungleicher Gruppen wird in dieser Untersuchung, wie bereits erläutert, durch eine näherungsweise Quantifizierung der histologischen Befunde umgangen.

In diesem Zusammenhang soll jedoch erwähnt werden, daß beispielsweise BOCK und HUEBNER im sogen. Zytohepatogramm eine Möglichkeit fanden, Fälle von mechanischem und hepatozellulärem Ikterus differentialdiagnostisch zu trennen. Dieser technisch etwas aufwendigen Methode gebührt wohl besondere Beachtung dann, wenn die üblichen Laboruntersuchungen versagen. Das Prinzip ist eine Zellkernmessung im Leberpunktat-

ausstrich. So wurden bei einer Hepatitis im akuten Stadium neben einer Ausdehnung des Maximums eine Rechtsverschiebung der Variationsbreite der Regelklasse beobachtet. Dabei wurde eine Abhängigkeit der Rechtsverschiebung vom Stadium der Hepatitis und offensichtlich auch von der Aktivität der Krankheit augenscheinlich. Beim mechanischen Ikterus wurde im übrigen eine Rechtsverschiebung der Regelklasse nicht beobachtet. (12)

9. DAS BEOBACHTETE KRANKENGUT

Bei 100 Leberblindpunktionen mit dem Ergebnis "Virushepatitis" fanden sich 43 mit der histologischen Diagnose "floride Hepatitis", während in 57 Befunden die pathologischen Veränderungen als "im Abklingen begriffene Hepatitis" gedeutet wurden.

Da auch die blutchemischen Ergebnisse beider Gruppen häufig deutlich, bisweilen signifikant verschieden waren, erschien es angezeigt, auch bei der Untersuchung dieser natürlichen Aufteilung zu folgen. Insgesamt wurden 90 Patienten analysiert, von denen einige rezidivierend erkrankten und daher oder aus Gründen der Verlaufskontrolle mehrfach punktiert wurden. Der stationäre Aufenthalt betrug im Durchschnitt 80 Tage. Die Verteilung der Geschlechter fand sich annähernd ausgeglichen mit leichtem Überwiegen des weiblichen Anteils.

Geschlechtsverteilung in den Altersklassen

Alter	weibl.Urzahl	%	männl.Urzahl	%	insgesamt absolut	%
15/20	2	2,2	3	3,3	5	5,6
21/30	19	21,0	12	13,3	31	34,5
31/40	7	7,8	9	9,9	16	17,8
41/50	6	6,7	5	5,6	11	12,3
51/60	7	7,8	10	11,3	17	18,8
61/70	6	6,7	3	3,3	9	9,9
71/80	1	1,1			1	1,1
	48	52,9	42	47,1	90	100,0

Das Durchschnittsalter betrug 39,2 Jahre, der älteste Patient war 73 Jahre, der jüngste 16.

Das Beobachtungsgut wurde unter mehreren Hundert Hepatitis-kranken ausgewählt, die von 1961 bis 1967 in der I. Med. Klinik der Universität München stationär behandelt wurden. Die histologischen Ergebnisse stammen einheitlich aus dem Pathologischen Institut der Universität.

Bei der Auswahl der Patienten gelten zwei Bedingungen:

1. Die Hepatitis mußte als Alleinerkrankung vorliegen.
2. Der zeitliche Abstand zwischen Punktion und blut-chemischer Kontrolle sollte im Höchstfall 7 Tage betragen, tatsächlich betrug er im Durchschnitt etwa 3 Tage.

Diese zeitliche Eingrenzung einer höchstzulässigen Spanne zwischen Blutabnahme und Leberblindpunktion ist willkürlich gewählt. Im Idealfall hätten beide zur gleichen Zeit erfolgen müssen, was natürlich nicht erfolgte, da die Forderung nach einer derart strengen Zeitkorrelation beider Untersu-

chungen im Routinebetrieb einer Klinik nicht besteht. Die obige Zeitdifferenz erscheint vertretbar, stellt jedoch einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor dar, zumal etwa die exakten Eliminationsgeschwindigkeiten einzelner Substanzen wie beispielsweise der SGPT oder SGOT bisher nicht gesichert sind. (Andererseits spielt gerade dieser Umstand der unbekannten Eliminationsgeschwindigkeit im Rahmen einer Statistik, die nur etwas über die "Strammheit" der Korrelation der verglichenen Werte aussagen will, eine relativ untergeordnete Rolle - vorausgesetzt natürlich, daß die Geschwindigkeit der Elimination, deren absolute Größe man nicht kennt, stets und unter allen Bedingungen der gleichen Funktion gehorcht - was allerdings ebenfalls noch nicht exakt gesichert ist.)

Der statistische Wert der Tabelle über die Alters- und Geschlechtsverteilung der Hepatitis infectiosa der Jahre 1961 bis 1967 ist eingeschränkt, da die Kranken nach obengenannten Gesichtspunkten ausgesucht wurden.

10. DIE BIOPSIE

Die Untersuchten wurden nach der MENGHINI-Methode punktiert. Cardiale Stauungen der Leber, eine erhöhte Blutungsneigung und eine extrahepatische Cholestase galten als wichtigste Kontraindikationen.

Parenchymschaden wie Mesenchymreaktion wurden bei der Auswertung besonders beachtet. Erwartungsgemäß spielten eine bindegewebige Verbreiterung der GLISSON-Areale oder eine vermehrte intralobuläre Gitterfaserbildung geringe oder gar keine Rolle. In 29 Fällen wurde die lymphozytäre Infiltration im histologischen Befund betont. Eine isolierte Vermehrung der Plasmazellen war nur selten - in 4 Fällen - zu finden, dafür fast regelmäßig eine kräftige rundzellig-histiozytäre Infiltration.

Angaben über abnorme Eisenpigmentationen, Lipofuscinablagerungen, Councilmanbodies (sehr selten angegeben), Gallenzylinder, Unschärfe der Bindegewebs-Parenchymgrenzen und Gallengangswucherungen - letztere kamen allerdings im ausgewählten Punktionsgut nur selten vor - waren für die Fragestellung der Untersuchung zwar keineswegs belanglos, jedoch außerordentlich schwierig den blutchemischen Angaben zuzuordnen. Sie wurden daher ebenso wie solche über diffuse oder umschriebene, grob- oder feintropfige Verfettungen des Parenchyms, die in diesem Organ als besonders vieldeutig gelten, unberücksichtigt gelassen.

B. EINIGE SCHWERPUNKTE DER BIOCHEMISCHEN HEPATITIS-DIAGNOSTIK, IHRE ERGEBNISSE UND IHR VERGLEICH MIT DER LEBERSTRUKTUR BEI 100 FÄLLEN MIT HEPATITIS INFECTIOSA IM HISTOLOGISCH FLORIDEN ODER ABKLINGENDEN STADIUM

I. ERGEBNISSE

1. Serumalbuminverhalten als Leberfunktionsprobe

Nach einer Aufstellung BRÜHLs (3) beträgt der Plasmaanteil des Albumins beim Gesunden etwa 60 Rel. % mit einer unteren Grenze von 55,4 Rel. % und oberen Grenze von 72,9 Rel. %.

Bei den untersuchten Patienten ergeben sich danach deutlich pathologisch erniedrigte Mittelwerte: 44 Patienten mit histologisch florider Hepatitis zeigten im Mittel einen auf 48 Rel. % abgesunkenen Eiweißwert, der sich jedoch nicht signifikant von dem der Patientengruppe mit histologisch abklingender Hepatitis unterscheidet:

Mittlerer Albuminwert bei 44 Patienten

mit histologisch florider Hepatitis: 48 Rel. %

Einzelwertstreuung: 7 Rel. %

mittlerer Fehler des Mittelwertes: 1,1 Rel. %

Signifikanzgrenzen: $\pm 3,3$ Rel. %

Mittlerer Albuminwert bei 53 Patienten

mit histologisch abklingender Hepatitis: 51 Rel. %

Einzelwertstreuung: 5,3 Rel. %

mittlerer Fehler des Mittelwertes: 0,7 Rel. %

Signifikanzgrenzen: $\pm 2,1$ Rel. %

2. Serumalbuminabfall und Leberzellnekrosen

Vergleicht man nun etwa Leberzellnekrosenrate und Albuminwert eines Patienten miteinander - in der nachfolgenden Diskussion der Ergebnisse sollen Auswahl und Zusammenstellung der jeweiligen Vergleichspaare erläutert und begründet werden - so ergibt sich folgendes graphisches Bild: Im floriden Stadium stehen sich zwei etwa gleich starke Hauptgruppen gegenüber: Eine Anzahl von 16 Patienten weist bei im übrigen deutlich pathologisch verändertem Lebergewebe nur vereinzelt Nekrosen auf. Bei 4 Patienten werden im histologischen Befund überhaupt keine Nekrosen angegeben.

Demgegenüber zeigt die andere Gruppe des floriden Stadiums im histologischen Bild eine außerordentlich hohe Nekroserate, die in einem Fall bis zur partiellen Entparenchymisierung reicht - der abgesunkene Eiweißwert entspricht dem in etwa 3 Fällen. 4 Patienten zeigen dagegen in ihrem Blut unauffällige Eiweißverhältnisse bei histologisch häufig nachgewiesenen Nekrosen der Leber.

Eine Abhängigkeit von Eiweißspiegel und Nekrosehäufung ist dem graphischen Bild weder im frischen noch abklingenden Krankheitsstadium deutlich zu entnehmen, obwohl einmal immerhin bei 8 Patienten mit stark erniedrigtem Albumin - unter 45 Rel. % - stark gehäufte Zellnekrosen im Befund angegeben werden.

In der floriden Phase werden in 4 Fällen, in der abklingenden Phase in 11 Fällen keine Nekrosen im histologischen Befund erwähnt - diese Patienten werden für die Korrelationsstatistik nicht berücksichtigt. Nach dieser Statistik beträgt der Albuminmittelwert der akuten Phase 46,1 Rel. %, der der abklingenden Phase 50,3 Rel. %. Die entsprechenden mittleren histologischen Indices lauten 2,3 bzw. 1,6: mäßig bis gehäuft auftretende Nekrosen im Mittel während der ersten Phase, vereinzelt bis eher mäßig gehäuft anzutreffende

Albumine

in

Rel. %

histol. Diagnose:

floride Hepatitis

54

50

45

40

35

keine
Leberzell-
nekrosen
angegeben

vereinzelt

mäßig

gehäuft

stark
gehäuft

— Leberzellnekrosen —

abklingende hepatitis

Albumine

in 54

Rel. %

50

45

40

35

keine
Leberzell-
nekrosen
angegeben

vereinzelt

mäßig

gehäuft

stark
gehäuft

— Leberzellnekrosen —

Histologische Diagnose:
floride hepatitis

Albumine
in
Rel. %

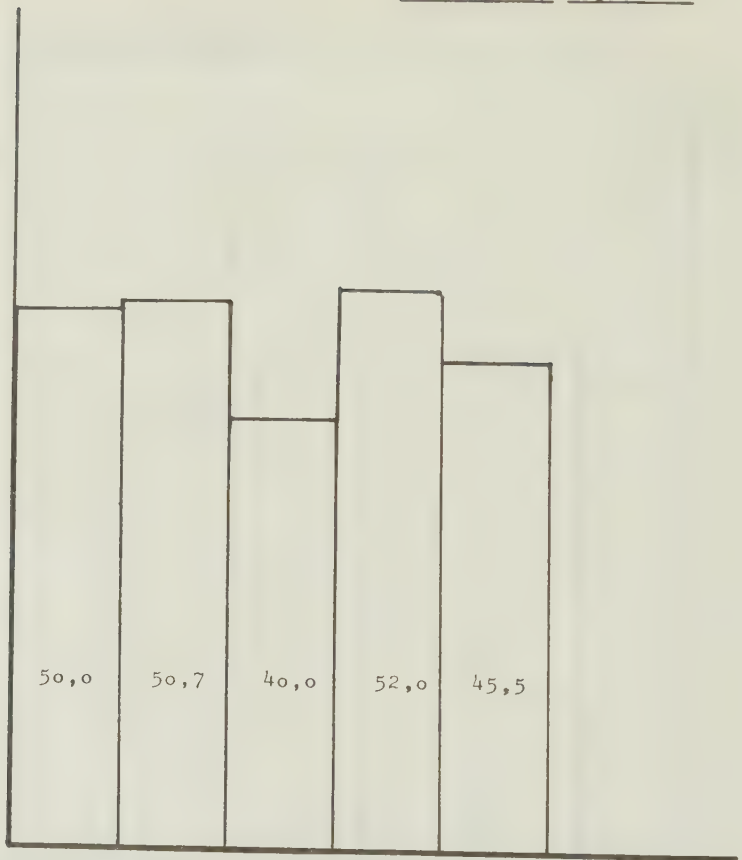
Mittel-
wert



Leberzellnekrosen

histologische Diagnose:
abklingende Hepatitis

Albumine
in
rel. %
Mittel-
wert



keine vereinzelt mäßig stark gehäuft

Leberzellnekrosen

Nekrosen während der abklingenden Phase bei den beobachteten Patienten.

Der aus Gewebsindices und Albuminwerten berechnete Korrelationskoeffizient r schließt sowohl für die I. Phase, $r = 0.0695$, als auch für die II. Phase, $r = 0.0980$, statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen beiden Parametern aus. - Zur kurzen Erläuterung ist an dieser Stelle einzufügen, welcher Aussagewert dem Korrelationskoeffizienten r allgemein zukommt:

Beziehungen zwischen Korrelationskoeffizient und Korrelation

absoluter Betrag von r (r)	Korrelation
0 - 0.2	nicht vorhanden
0.2 - 0.5	schwach
0.5 - 0.75	mittelstark
0.75 - 0.95	stark
0.95 - 1	vollständig

(nach Th. REICH) (35)

3. Transaminasenverhalten als Leberintegritätsprobe

Als obere Grenze einer normalen Serumaktivität der Transferasen SGPT und SGOT gilt der Wert von 12 mE:

45 Patienten mit histologisch florider Hepatitis zeigten im Mittel einen auf 205 mE angestiegenen SGPT-Index, der sich jedoch nicht signifikant von der Aktivität der anderen Gruppe - Mittelwert 82 mE - unterschied:

SGPT
in mE

histologische Diagnose:

floride Hepatitis

- Ordinate gestaucht-

1500

1000

900

800

700

600

500

400

300

200

100

50

20

10

keine
Leberzell-
nekrosen
angegeben

vereinzelt

mäßig

gehäuft

stark
gehäuft

— = Leberzellnekrosen = —

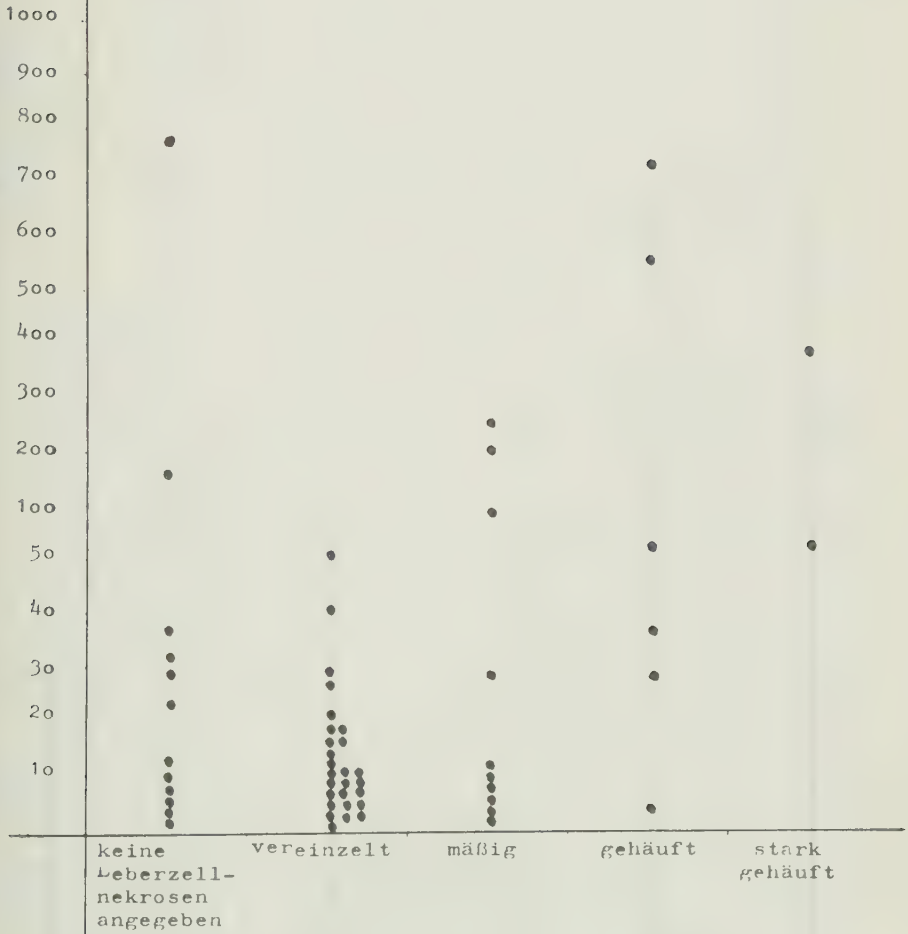
histologische Diagnose:

abklingende Hepatitis

-Ordinate gestaucht-

PT

mE



— Leberzellnekrosen —

histologische Diagnose:
fluoride Hepatitis

SGPT
in
mE/ml

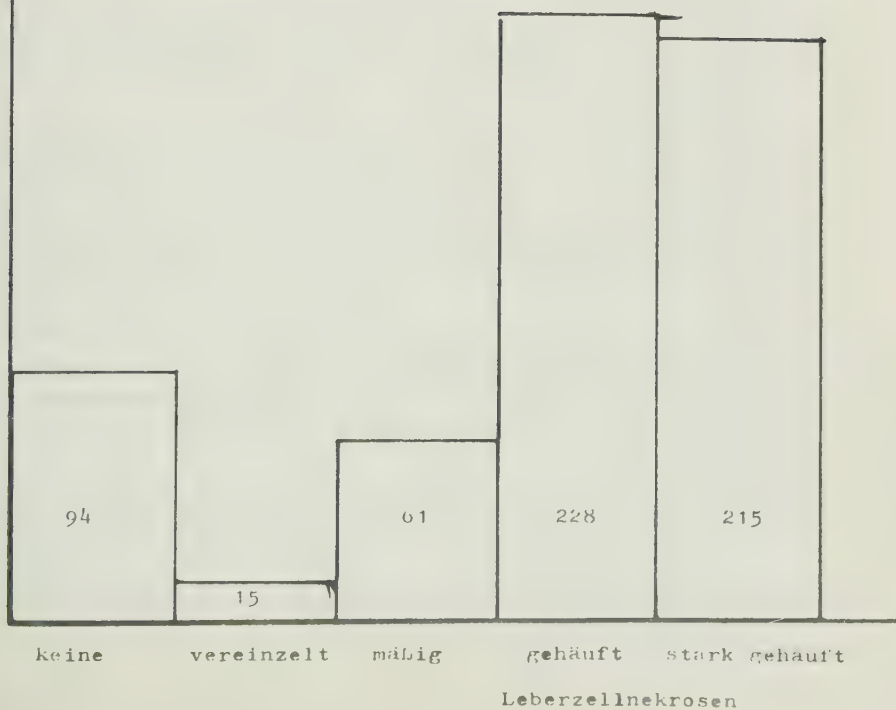
Mittel-
wert



histologische Diagnose:
abklingende Hepatitis

SGPT
in
mE/ml

Mittel-
wert



Mittlerer Wert der SGPT-Aktivität

bei 45 Patienten mit histologisch florider H.: 205 mE

Einzelwertstreuungsbreite: 388 mE

mittlerer Fehler des Mittelwertes: 58 mE

Signifikanzgrenzen: $\pm$ 174 mE

Mittlerer Wert der SGPT-Aktivität

bei 55 Patienten mit histologisch abklingender H.: 82 mE

Einzelwertstreuungsbreite: 162 mE

mittlerer Fehler des Mittelwertes: 22 mE

Signifikanzgrenzen: $\pm$ 66 mE

4. SGPT-Anstieg und Leberzellnekrosen

Bei der graphischen Analyse der beiden zu vergleichenden Parameter-erhöhte SGPT-Aktivität als biochemischer Indikator der Hepatozytenläsion und Nekrosehäufung als morphologisches Äquivalent - zeigt sich während der akuten Phase ein eher diffuses Bild. Hinweise für eventuelle Korrelationen finden sich kaum.

Anders ist es in der abklingenden Phase, in der immerhin 24 Patienten ein zumindest annähernd analoges Verhalten bei der Untersuchungswerte erkennen lassen: bei fehlenden Angaben über Leberzellnekrosen oder nur vereinzelt Nekrosen finden sich normale oder nur schwach erhöhte Enzymaktivitäten.

Die in der Korrelationsstatistik ermittelte mittlere Fermentaktivität während des akuten Krankheitsabschnittes liegt bei 207 mE, in der anderen Phase bei 64 mE.

Die mittleren histologischen Indices betragen 2,3 = mäßig gehäuft bis gehäuft auftretende Nekrosen (floride Hepatitis) bzw. 1,4 = vereinzelt bis mäßig gehäufte Nekrosen (abklingende Hepatitis).

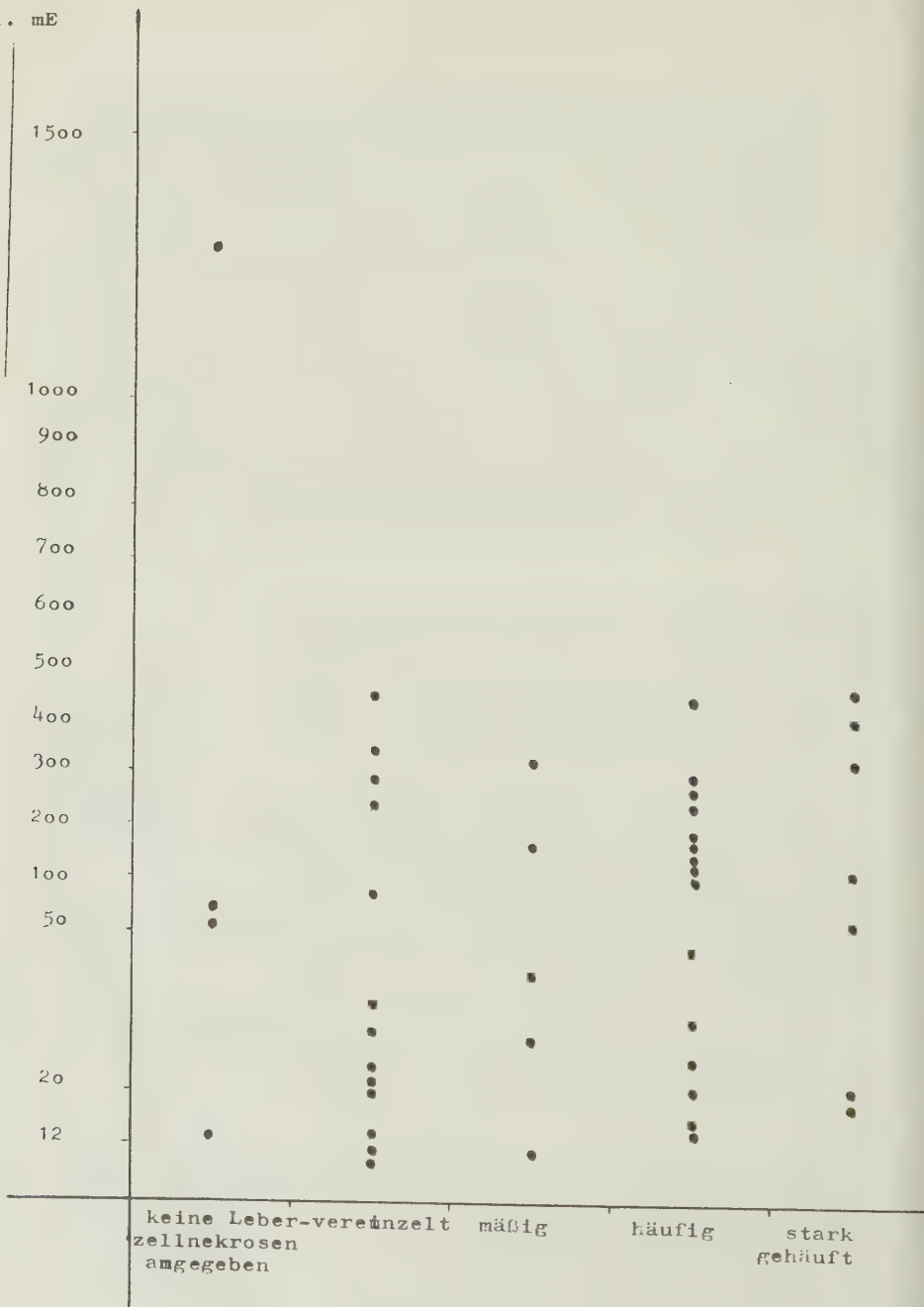
Der Korrelationskoeffizient r ergab für die Phase I, wie nach der graphischen Aufzeichnung erwartet werden konnte, keinen Hinweis für ein korrelatives Verhalten ($r = 0.1344$). Für die Phase II betrug $r = 0.4824$: eine, wenn auch nur schwache Korrelation der beiden Größen kann somit bei dem untersuchten Patientengut als nachgewiesen gelten, zumindest in dieser Phase. Nach dem graphischen Bild war eine deutlichere Abhängigkeit der Parameter zu erwarten. Daß diese in der korrelativen Statistik nicht signifikanter zu erkennen ist, findet seine Erklärung darin, daß alle Patienten, in deren Befund die morphologisch relevante Angabe fehlt, für die Statistik nicht berücksichtigt werden - bei dieser Einzelanalyse sind es insgesamt 12 Patienten.

5. SGOT-Anstieg und Leberzellnekrosen

Die SGOT, der für die frische Hepatitis nicht ganz die Bedeutung des Indikatorenzyms SGPT zukommt, wird hier nur am Rande mituntersucht: Sie war im Mittel im akuten Stadium auf 217 mE und im abklingenden Stadium auf 49 mE erhöht. Der histologische Index betrug 2,3 (mäßig gehäufte Nekrosen) bzw. 1,9 (vereinzelt bis eher mäßig gehäufte Nekrosen). Die Korrelationskoeffizienten wurden mit 0.1184 für das Stadium I und 0.1006 für das Stadium II errechnet. Ein statistisch gesicherter Anhaltspunkt für ein überzufälliges Parallelverhalten von Leberzellnekroserate und SGOT-Spiegel im Blut im akuten oder abklingenden Stadium der Krankheit fehlt bei den untersuchten Patienten.

SGGT

1. mE

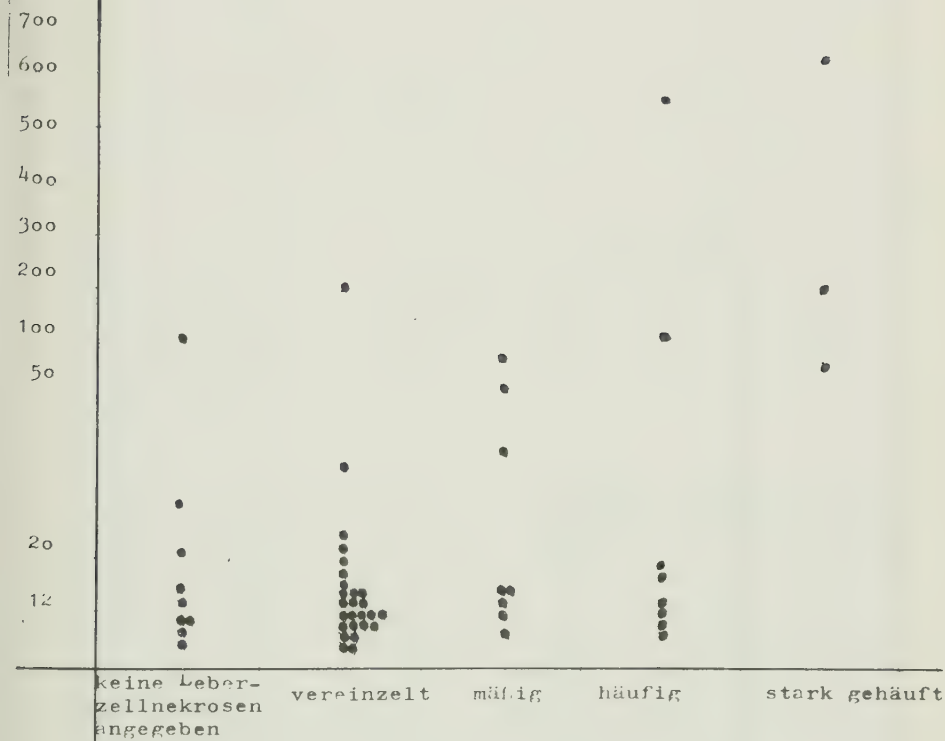


————— Leberzellnekrosen —————

histol. Diagnose:
abklingende Hepatitis

= Ordinate gestaucht =

GOT
 mE

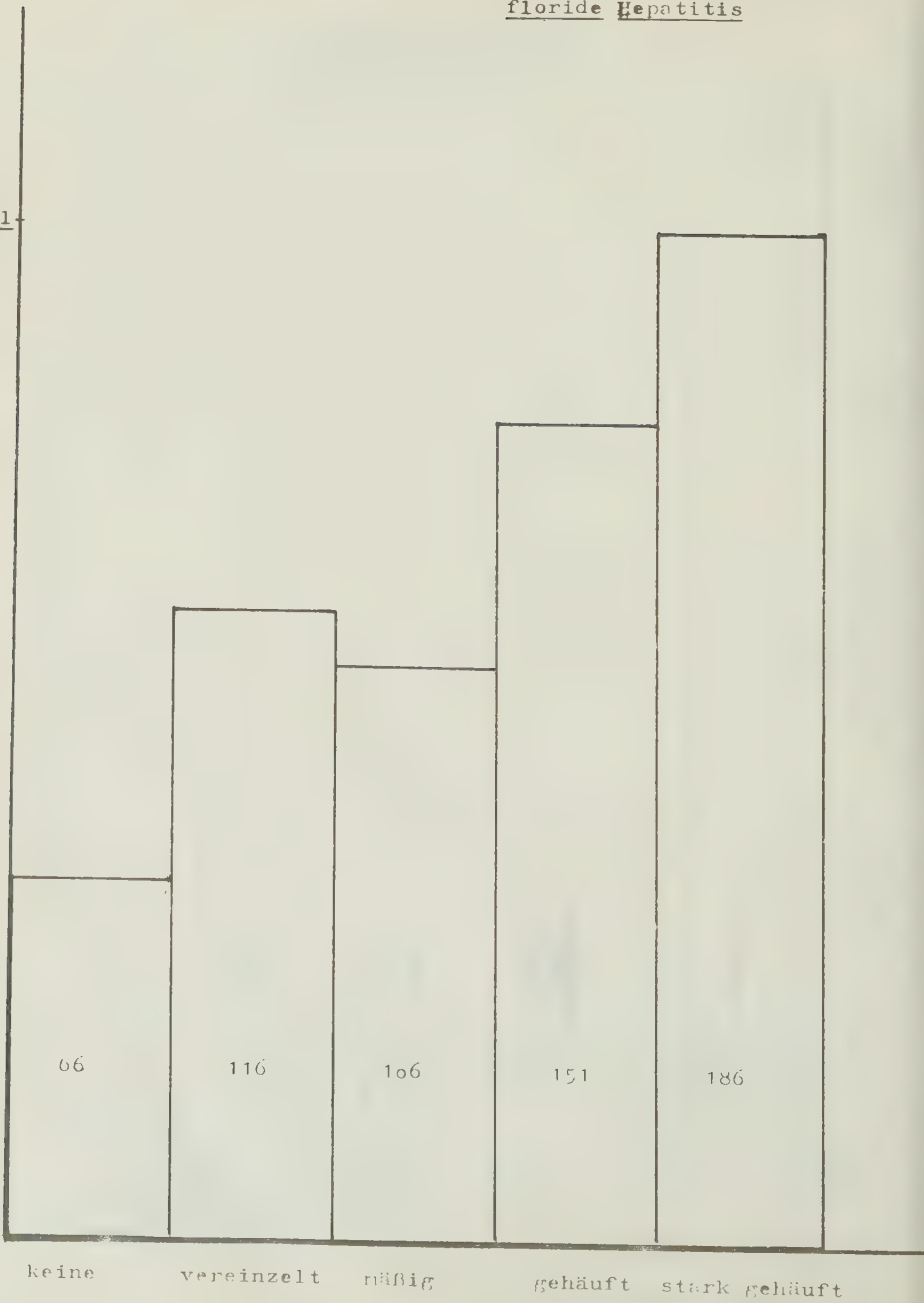


----- Leberzellnekrosen -----

histologische Diagnose:
floride Hepatitis

SGOT
in
mE/ml

Mittel-
wert



Leberzellnekrosen

histologische
Diagnose:
abklingende
Hepatitis

SGOT
in
mE/ml

Mittel-

wert



keine

vereinzelte

mäßige

stark erhöhte

sehr stark erhöhte

6. Kasuistik

Zur Illustration der Ergebnisse der Analyse der SGPT seien einige wenige Fälle beschrieben. Sie mögen das Für und Wider des diagnostischen Beweiswertes der für die hepatologische Diagnostik so eminent wichtigen Blutfermentbestimmungen kurz umreißen:

Erster Fall

Der 31 jährige Patient H.B. klagt seit Oktober 1966 über Schmerzen im rechten Oberbauch. Später kommen Aufstoßen, Völlegefühl und eine Verfärbung von Stuhl und Urin dazu. Am 4. Februar 1967 fallen dem Patienten seine gelben Skleren auf. Der Hausarzt weist ihn zur klinischen Behandlung ein. Das Funktionsergebnis vom 9.2.1967 lautet:

"Geringgradige lymphozytäre Infiltration der Periportalfelder; die KUPFFERschen Zellen sind häufig mobilisiert, bräunlich pigmentiert und hier und da umgewandelt. Das Kernbild ist recht polymorph, Mitosen finden sich häufig. Die Leber-epithelien zeigen w e d e r Nekrosen n o c h Schwellungen."

Die Ergebnisse der blutchemischen Untersuchung vom 10.2.1967 ergeben: Albumen 49.0 Rel. %, gamma Globuline 17,5 Rel. % (!), Fe 433 gamma %, Thymoltrübung 0,7 Einheiten nach MC LAGAN (!), SGOT 519 mE, SGPT 787 mE, Cholinesterase 70 %.

Zweiter Fall

Die 59 jährige Patientin M.L. leidet an einer chronisch rezidivierenden Hepatitis infectiosa. Angaben über frühere Leberkrankheiten können nicht gemacht werden. Die diesmalige

Aufnahme erreicht offenbar einen guten Heilungsverlauf, nachdem anfänglich hohe Transaminasenwerte unter Cortison-Therapie bis auf nahezu normale Werte zurückgingen.

Eine nach 6 Wochen stationärem Aufenthalt vorgenommene Leberblindpunktion nach MENGHINI soll der Verlaufskontrolle dienen und ergibt folgenden Befund:

"Die Bindegewebsparenchymgrenze zeigt sich hier und da etwas unscharf. Die periportalen Felder sind vereinzelt noch schütter infiltriert, die Sternzellen an manchen Stellen knötchenförmig umgewandelt. - Weitgehend abgeklungene Hepatitis."

Bei der Kontrolle der Transaminasen, zur gleichen Zeit vorgenommen, wird eine Aktivität von 172 mE bei der SGPT und eine solche von 116 mE bei der SGOT festgestellt.

Dritter Fall

Die japanische Studentin M.S. wird im Mai 1965 in klinische Behandlung genommen. Zur gleichen Zeit liegt ihr Verlobter wegen einer ikterischen Hepatitis in einem anderen Krankenhaus.

Die Erkrankungsprodromi der Patientin sind Müdigkeit und Inappetenz, sonst unauffällig. Die Punktion (I) ihrer Leber am 24.5.1965 ergibt eine floride Hepatitis mit starken Parenchymausfällen. Im Serum finden sich zu dieser Zeit auf 24 Rel. % erhöhte gamma-Globuline, ein Gesamtbilirubin von 0.4 mg % und eine SGPT, die mit 33 mE nur mäßig erhöht ist.

Bei weiterer Verschlechterung des Bildes findet am 13.7.1965 eine erneute Punktion (II) statt mit dem Ergebnis "Schwere floride Virushepatitis". Die SGPT-Aktivität zu dieser Zeit beträgt 50 mE.

Unter massiver Cortisontherapie normalisieren sich die Transaminasen und der histologische Leberbefund innerhalb der nächsten drei Monate.

Eine Kontrollpunktion zur Entlassung bestätigt einen gehörigen Parenchymaufbau bei zentral leichter Sternzellvermehrung bei gamma-Globulinen von 22,5 Rel. % und einer SGPT von 7 mE.

Nach der Entlassung im November 1965 wurde die Patientin regelmäßig blutchemisch kontrolliert. Ende Dezember 1965 fand sich erneut ein Anstieg der Transaminasen auf 60 mE, die sich jedoch nach entsprechender Schonung wieder normalisierten. - Im Februar 1966 tritt ein erneutes Rezidiv mit Müdigkeit, Inappetenz und Schmerzen im rechten Abdomen auf: "Floride Hepatitis mit diffusen Nekrosen, kräftiger Schwellung der KUPFFERschen Sternzellen" bei 20.9 gamma-Globulinen, 0.4 mg % Gesamtbilirubin und einer SGPT-Aktivität von 14,5 mE. Erneute stationäre Aufnahme ließen die Fermentaktivitäten nach 4 Wochen strenger Bettruhe auf die Normwerte zurückkehren, jedoch blieb die Patientin weiterhin in klinischer Behandlung. Mitte Juni kam es dennoch wieder zu einem Rezidiv! Die am 14.6.1966 unternommene fünfte Punktion brachte dieses Ergebnis:

"Akute Hepatitis mit verstreuten Einzelzellnekrosen und kräftiger periportal Verbreiterung und deutlicher Mesenchymreaktion." Die gamma-Globuline beliefen sich auf 23 Rel. %, die SGPT-Aktivität war mit 98 mE nun deutlicher als im Februar erhöht.

Die Patientin M.S. wurde am 23.9.1966 mit weitgehend normalen Laborbefunden entlassen.

Ergebnis

Anhand der Kasuistik, die wegen ihrer besonderen Konstellation von Klinik und Pathologie aus der Masse der untersuchten Patienten ausgewählt wurde, zeigt sich:

- a) Die oben statistisch nachgewiesene Diskrepanz zwischen Laborbefund und Morphologie - bei SGPT und Nekrosen - kann in einzelnen Fällen überraschend deutliche Ausmaße annehmen.
- b) Die Fermentdiagnostik scheint dem morphologischen Ergebnis an diagnostischem Wert keineswegs obligat überlegen zu sein, wie an Fall 3 demonstriert:

Nach dem Ergebnis der graphischen Darstellungen finden sich im floriden Stadium 3 von 44 Patienten (7 %) mit stark bzw. mäßig gehäuften oder immerhin vereinzelt Nekrosen bei normaler SGPT. Ebenfalls 7 % zeigen mäßig bis extrem erhöhte Fermentwerte bei fehlender Angabe über etwaige Hepatozytennekrosen - wobei allerdings auch hier darauf hingewiesen werden soll, daß diese "Null-Angabe" aufgrund des histologischen Detailbildes natürlich von sehr viel geringerer Aussagekraft ist als die als absoluter Wert zu objektivierende Fermentaktivität.

Im abklingenden Stadium sind bei 6 von insgesamt 57 Patienten (10.5 %) mit vermehrter Fermentaktivität keine Angaben irgendwelche Nekrosen im Punktatsergebnis zu finden. Andererseits erweist sich in diesem Stadium die Histologie in 25 von insgesamt 57 Fällen (44 %) als zuverlässiger.

Ein Patient mit gehäuften Nekrosen, 6 Patienten mit mäßig gehäuften Nekrosen und 18 Patienten mit vereinzelt Nekrosen haben normale SGPT-Werte.

7. Der de RITIS-Quotient SGOT/SGPT und der klinische Verlauf

Bei akuter Hepatitis überwiegt der Anstieg der SGPT den der SGOT, dies als Folge der unterschiedlichen intrazellulären Verteilung der beiden Enzyme.

Der de RITIS-Quotient wird also während floriden Phasen in der Regel unter 1 bleiben. Ein SGOT/SGPT-Wert, der größer als 1 ist, deutet nach BRÜHL auf einen chronischen Leberschaden. Außerdem bewirken auch toxische Parenchymoxen und leukämische Infiltrationen einen erhöhten SGOT-Spiegel im strömenden Blut. Gegebenenfalls wird man auch letztere bei den Möglichkeiten in einzelnen Fällen differentialdiagnostisch in Erwägung ziehen müssen.

Ferner gewinnt der Quotient dann an Bedeutung, wenn es darum geht, ein Leberausfallskoma von einem Leberzerfallskoma zu trennen.

LANG weist demgegenüber darauf hin, daß erfahrungsgemäß häufig bei schweren Hepatitiden, die schließlich komatös werden, ein charakteristisches Verhalten der sonst als recht zuverlässig geltenden Transaminasen zu vermissen sei, dies vielleicht mit dem Hintergrund einer allgemeinen Erschöpfung der Fermentproduktion. (21)

Über den de RITIS-Quotienten und seinen diagnostischen Gebrauchswert kann im Rahmen dieser Untersuchung, in der es vor allem darum geht, Fälle einer akuten Hepatitis im floriden oder gerade abklingenden Stadium zu beobachten, keine ausreichende Antwort gegeben werden, er sei daher nur am Rande erörtert.

de Ritis Quotient	klinischer Verlauf		
	keine Verzögerung	länger bst.	deutl. verz.
unter 0,6	7 (11,8 %)	2 (3,4 %)	
0,6	5 (8,5 %)	2 (3,4 %)	1 (1,7 %)
0,7	4 (6,8 %)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)
0,8	7 (11,84 %)	2 (3,4 %)	
0,9	2 (3,4 %)	2 (3,4 %)	
1,0	4 (6,8 %)		
1,1	1 (1,7 %)	5 (8,5 %)	1 (1,7 %)
1,2	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)	
1,3			1 (1,7 %)
1,4		2 (3,4 %)	1 (1,7 %)
1,5	2 (3,4 %)		
über 1,5		2 (3,4 %)	2 (3,4 %)

Unter den beobachteten Patienten finden sich insgesamt nur einige wenige mit protrahiertem Verlauf.

Bei einer großen Gruppe von etwa 42 %, bei der keinerlei Verzögerungen im Heilungsprozeß zu erkennen sind, bleibt der Quotient erwartungsgemäß unter dem Wert von 1.

In der Sparte der Patienten mit schon länger bestehender Hepatitis stehen sich zwei etwa gleich große Gruppen gegenüber: bei 17 % spräche der de RITIS-Quotient für einen beginnenden chronischen Verlauf, bei 15 % spräche er dagegen.

Ob chronische Hepatitiden oder solche, die in eine chronische Verlaufsform überzugehen drohen, hinzureichend häufig einen erhöhten Quotienten zeigen, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden.

Für eine Untersuchung von de RITIS-Quotienten und bioptischer Verlaufskontrolle wurden jene histologischen Befunde herangezogen, die auch Auskunft über den nach dem morpholo-

gischen Aspekt zu erwartenden Krankheitsverlauf gaben.

Die Beurteilung "Hepatitis mit stark protrahiertem Verlauf" wurde mit "3" bewertet. "Verlauf mäßig verzögert" mit "2" und "nach dem morphologischen Bild keine Heilungsverzögerung erkennbar" mit 1.

Im frischen Stadium fand sich bei 39 geeigneten Patienten ein mittlerer de RITIS-Quotient von 1.0 und ein "Verlaufsindex" von 1.1 (mittlerer Verlauf der floriden Phase).

Der Korrelationskoeffizient r betrug 0.5535 und zeigte damit ein nach der Einteilung REICHs (s. Seite 19) mittelstark korrelatives Verhalten der Vergleichsmuster an.

In der histologisch abklingenden Phase ergab die Berechnung bei 27 geeigneten Patienten einen mittleren de RITIS-Quotienten von 0.9 und einen "Verlaufsindex" von 1.7.

r betrug in dieser Phase 0.0565, ein korrelatives Verhalten war somit nicht vorhanden.

8. Serumeisenverhalten

Der Normbereich des Serumeisenspiegels wurde für diese Untersuchung mit 80 bis 130 gamma % angesetzt.

23 Patienten mit akuter Erkrankung zeigen einen erwartungsgemäß erhöhten mittleren Eisenwert von 170 gamma % mit den Signifikanzgrenzen von 45,9 gamma %. Demgegenüber befindet sich der mit 132 gamma % errechnete Mittelwert der anderen Gruppe bereits an der oberen Normgrenze.

Die Frage also, ob eine Hepatitis infectiosa sich im floriden oder abklingenden Zustand befindet, kann mit Hilfe des Serumeisens nicht sicher entschieden werden, da die Gruppe mit akuter Erkrankung einen zwar höheren, aber nicht signifikant erhöhten mittleren Eisenspiegel aufweist.

Mittlerer Eisenspiegel bei 23 Patienten

mit histologisch florider Hepatitis: 170 gamma %
n. Heilmeyer-Plötner
Einzelwertstreuung: 73,3 gamma %
mittlerer Fehler des Mittelwertes: 15,3 gamma %
Signifikanzgrenzen: $\pm$ 45.9 gamma %

Mittlerer Eisenspiegel bei 25 Patienten

mit histologisch abklingender Hepatitis: 132.0 gamma %
Einzelwertstreuung: 54.7 gamma %
mittlerer Fehler des Mittelwertes: 10.9 gamma %
Signifikanzgrenzen: $\pm$ 32.7 gamma %

9. Serumeisenanstieg und Leberzellnekrosen

Die graphische Analyse von Serumeisen und Nekrosehäufung ergibt ein außerordentlich buntes Bild. Zum floriden Stadium: Nur etwa ein Drittel aller Befunde zeigt in befriedigendem Maße korrespondierende Eisenwerte und Nekrosen. Fast 50 % dagegen lassen bei normalen bis in Einzelfällen sogar unternormalen Werten nachweisbare, in 22 % sogar extrem starke Nekrosehäufung erkennen. Demgegenüber zeigt nur ein Patient einen erhöhten biochemischen Wert bei fehlenden Parenchymläsionen.

Im abklingenden Stadium sind es, wie auf der Darstellung zu erkennen, 3 Patienten (12 % dieser Gruppe) mit stark gehäuften Nekrosen und falsch negativen Eisenwerten bzw. ebenfalls 3 Patienten (12 %) mit mäßiger und 5 Patienten (20 %) mit immerhin vereinzelter Nekrosen mit unauffälligen biochemischen Werten.

Im korrelationsstatistischen Vergleich wurde für die frische Hepatitis ein mittlerer Gewebsindex von 2,6 (mäßig gehäuft)

histol. Diagnose:
floride Hepatitis

Serumeisen
 i.
 gamma%

400

300

200

125

90

50

keine
 Leberzell-
 nekrosen
 angegeben

vereinzelt

mäßig

gehäuft

stark
 gehäuft

Leberzellnekrosen



erum-
fisen

gamma-%

histol. Diagnose:

abklingende Hepatitis

400

300

200

125

90

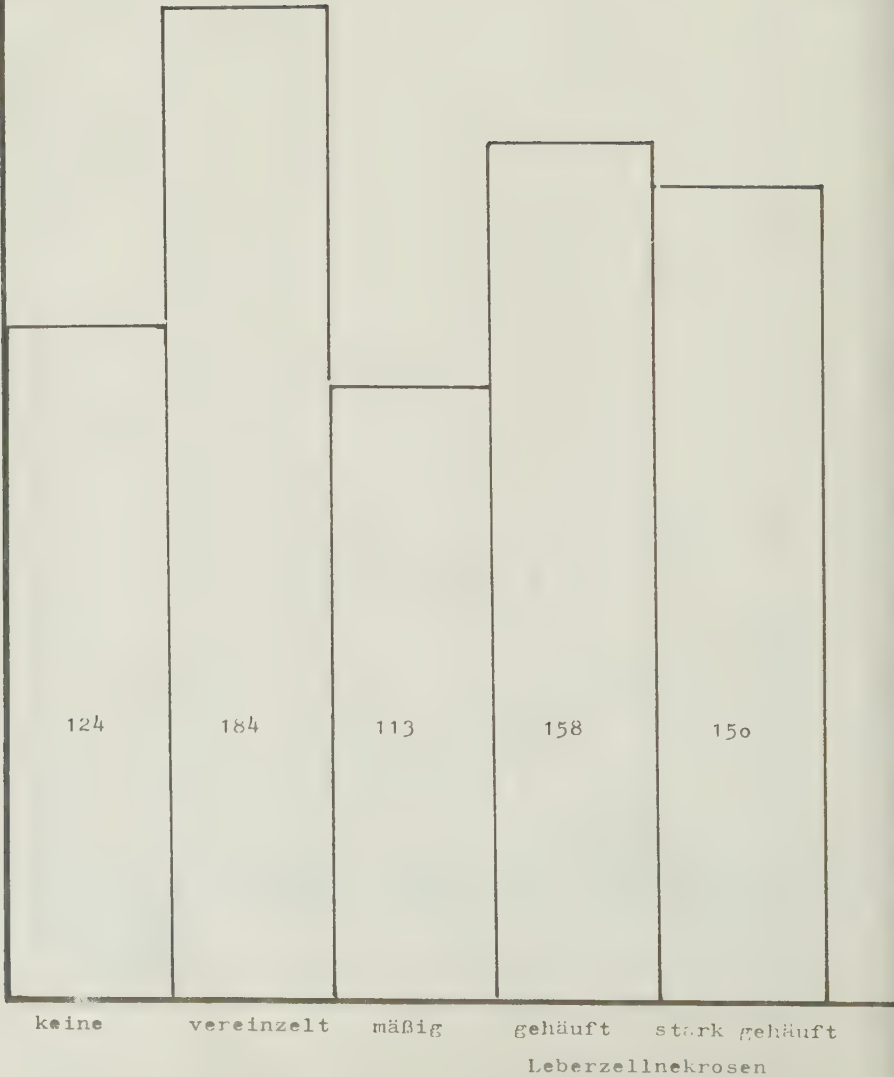
50

keine Leber- vereinzelt häufig gehäuft stark
zellnekrosen gegeben
Leberzellnekrosen
gehäuft

histologische Diagnose:
fluoride Hepatitis

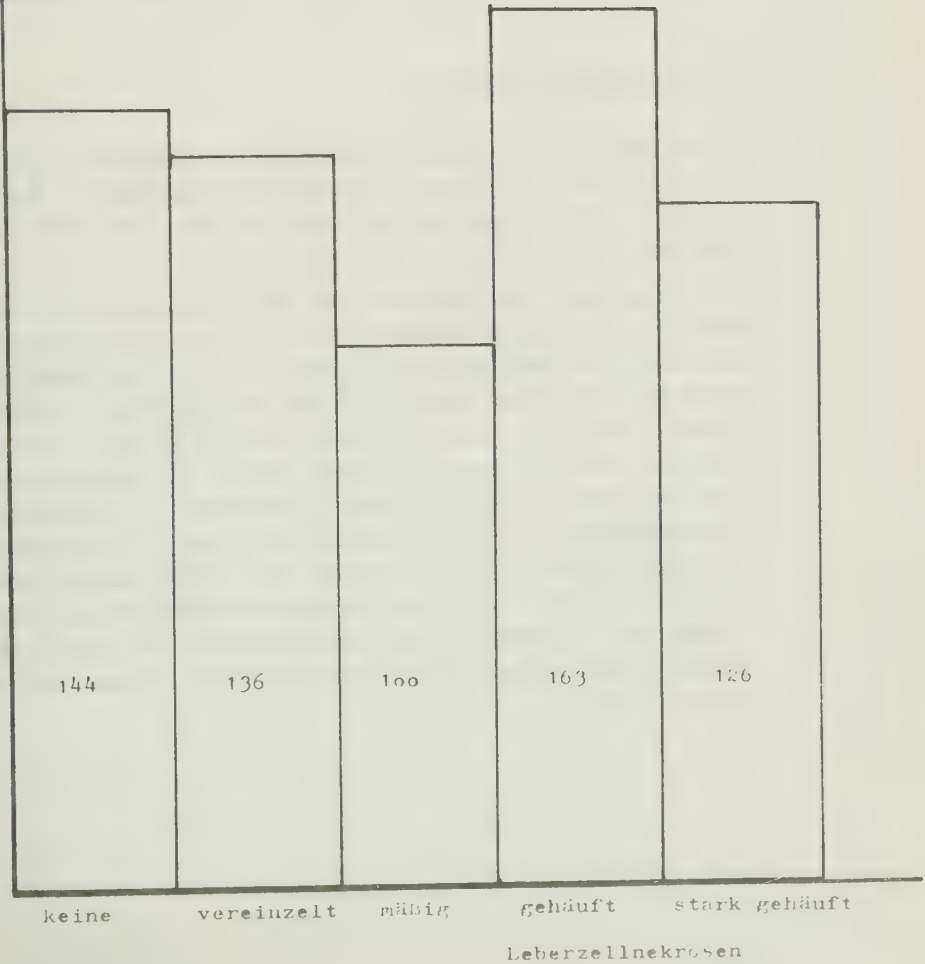
Eisen
in
gamma%

Mittel-
wert



histologische Diagnose:
abklingende Hepatitis

Eisen
in
gamma%
Mittel-
wert



bis eher gehäuft auftretende Nekrosen) errechnet.

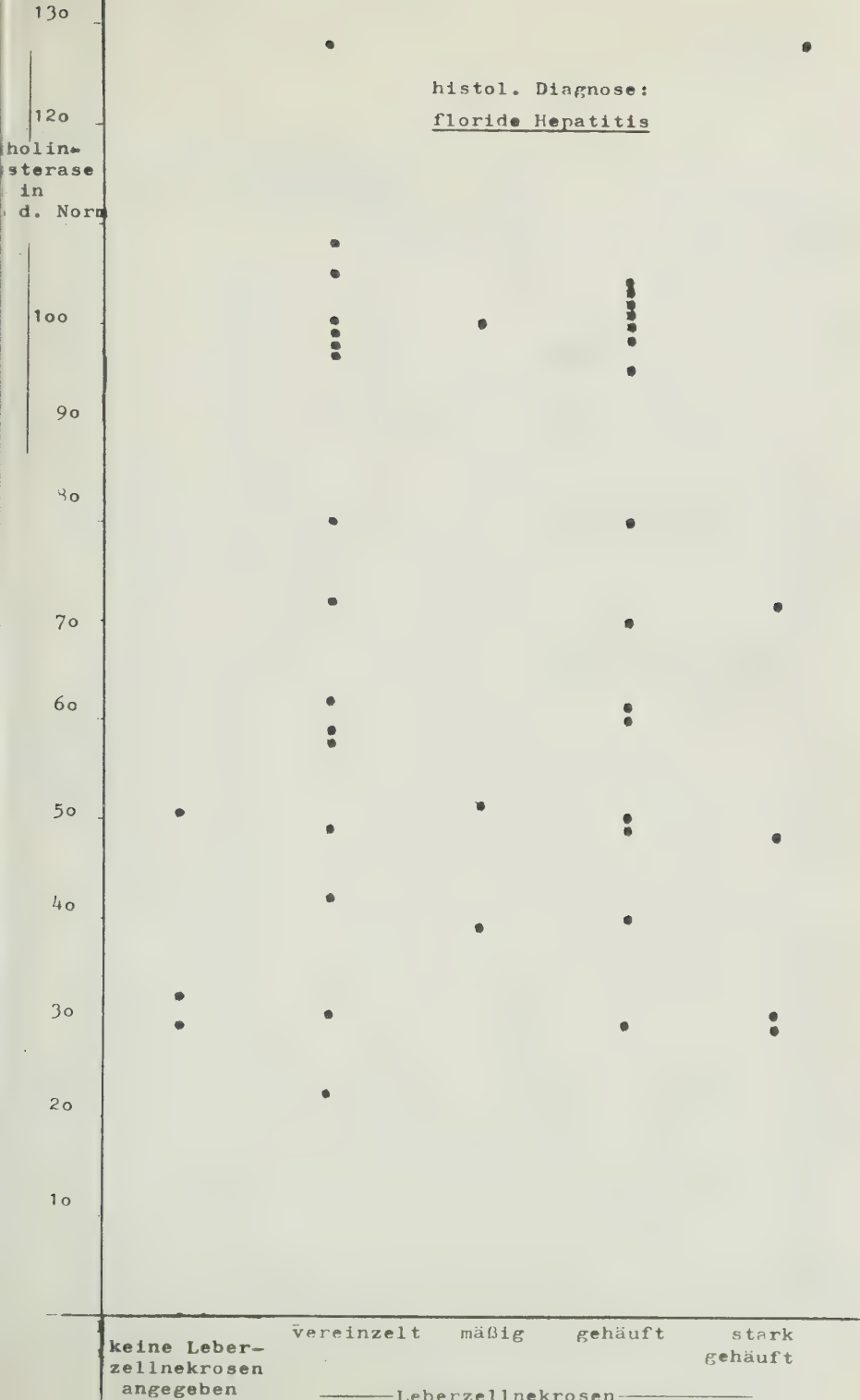
Für die abklingende Hepatitis betrug der mittlere Gewebsindex 1,8 (Nekrosen vereinzelt bis eher mäßig gehäuft auftretend).

Der Korrelationskoeffizient r für das erste Stadium war 0.0992, für die abklingende Krankheit ergab er 0.0545 - es kann also weder hier noch dort ein Zusammenhang zwischen Nekrosehäufung und Serumeisenspiegel angenommen werden. Die Ergebnisse der graphischen Analyse werden damit bestätigt.

10. Serum-Cholinesterase

Im menschlichen Serum und im Serum verschiedener Tierarten ist eine sogen. Pseudocholinesterase nachgewiesen, die neben basischen Estern vom Typ des Acetylcholins auch gewöhnlich neutrale Ester spaltet. (22, 23, 30)

Die physiologische Bedeutung der Serumcholinesterase des Menschen ist noch weitgehend unklar. Ihre Bedeutung gewinnt sie durch den Umstand, daß gerade der kritische Abfall der Serumcholinesterase unter 30 % erfahrungsgemäß die Prognose einer akuten Virushepatitis außerordentlich verschlechtert. Offenbar bestehen zwischen einer Läsion der Hepatozyten und dem Cholinesterasesturz bisher allerdings noch ungeklärte Zusammenhänge. Leider ist jedoch der diagnostisch-prognostische Wert begrenzt: Bei einer in der Infektionsabteilung der I. Medizinischen Klinik der Universität München untersuchten Gruppe von 278 Hepatitiden findet sich nur in etwa 50 % aller Fälle überhaupt ein pathologisch erniedrigter Cholinesterasewert. (21)



130

Histol. Diagnose:

abklingende hepatitis

Cholin-
esterase
in
%d.Norm

100

90

80

70

60

50

40

20

keine N.
angegeben

vereinzelt

mäßig

gehäuft

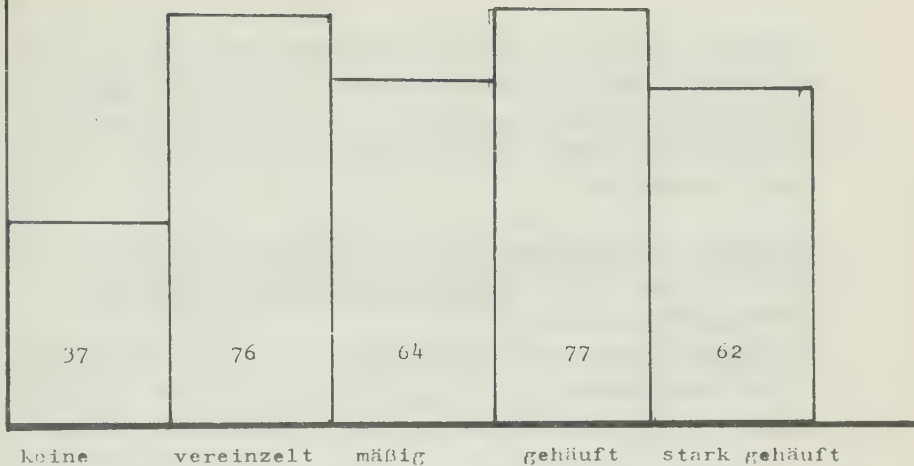
stark

Leberzellnekrosen

gehäuft

histologische Diagnose:
floride Hepatitis

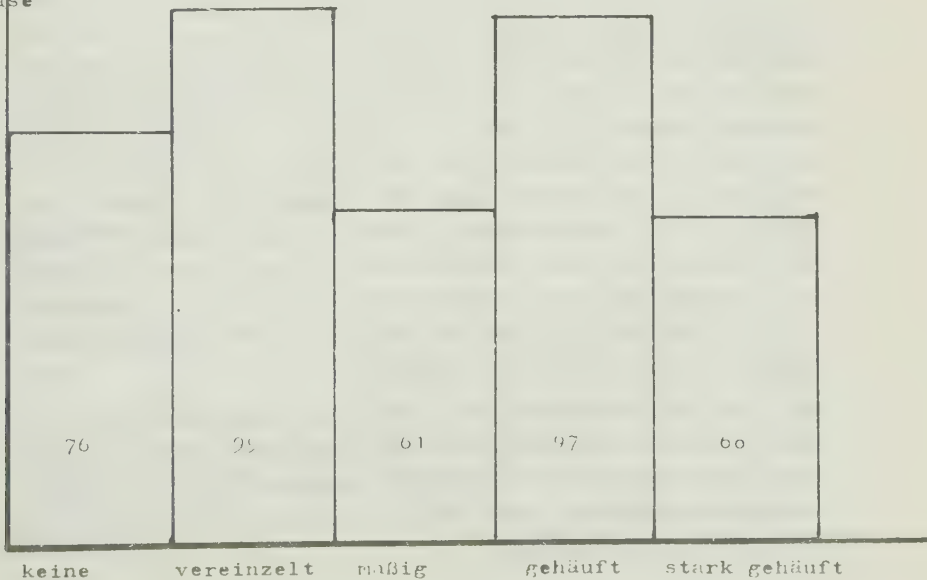
Cholin-
esterase
in
%



Leberzellnekrosen

histologische Diagnose:
abklingende Hepatitis

Cholin-
esterase
in
%



Leberzellnekrosen

Mittlerer Cholinesterasewert bei 42 Patienten

mit histologisch florider Hepatitis: 72 %

Einzelwertstreuung: 12 %

mittlerer Fehler des Mittelwertes: 1,9 %

Signifikanzgrenzen: $\pm$ 5,7 %

Mittlerer Cholinesterasewert bei 52 Patienten

mit histologisch abklingender Hepatitis: 82 %

Einzelwertstreuung: 23 %

mittlerer Fehler des Mittelwertes: 3,2 %

Signifikanzgrenzen: $\pm$ 9,6 %

11. Serumcholinesteraseabfall und Leberzellnekrosen

Der Vergleich der Cholinesteraseaktivitäten mit dem krankhaft veränderten Parenchym läßt in keiner Verlaufsphase auffällig häufige Analogien entdecken.

Erwähnenswert scheint jedoch, daß, wie den graphischen Abbildungen zu entnehmen, 3 Patienten bei klinisch akuter Hepatitis deutlich erniedrigte Cholinesterasewerte aufweisen, ohne daß im entsprechenden histologischen Befund Nekrosen vermerkt wurden. In 8 Fällen jedoch (21 %) bleiben die Fermentaktivitäten bei mäßig bis stark gehäuften Nekrosen normal. In der abheilenden Phase ist dagegen eine höhere "Tref-ferquote" der Cholinesterase festzustellen: 6 von 52 Patienten zeigen, ohne jede Nekroseangabe im histologischen Ergebnis, eine pathologisch niedrige Aktivität (11 %). Umgekehrt: In nur 4 Fällen (8 %) ist die Histologie dem fermentchemischen Nachweis deutlich überlegen.

Der korrelationsstatistische Vergleich ermittelt für die frische Phase einen mittleren histologischen Index von 2,4 (mäßig bis gehäuft nachzuweisende Nekrosen) und für die abklingende Krankheit einen solchen von 1,5 (vereinzelte bis mäßig gehäufte Nekrosen).

r betrug für die frische Hepatitis 0.0587 und für die abklingende Hepatitis 0.2128: Die untersuchten Patienten liessen damit eine statistisch gesicherte überzufällig gehäufte Koppelung der Vergleichsmuster nicht erkennen.

12. Morphologische Befunde bei einigen Patienten mit extrem erniedrigter Serumcholinesterase

Bei 14 Patienten war der Enzymwert auf 30 % und weniger abgesunken. Bei allen diesen Patienten wurde klinisch ausnahmslos eine besonders schwere Verlaufsform der Erkrankung diagnostiziert.

Dabei handelte es sich bei einem Fall um eine Hepatitis auf dem Boden einer alkoholgeschädigten Leber; bei drei weiteren wurde eine cholestatische Verlaufsform diagnostiziert. 7 Patienten befanden sich im Anfangsstadium einer Hepatitis, sie wurden bereits nach wenigen Tagen punktiert.

	fehlen	gering	mäßig	deutlich	sehr stark
entzündl. Infiltrate: (periportal, lobulär)	2	1	1	8	2
- davon als lymphozytäre Infiltrationen:	3	2	1	4	4
Nekrosen:	5	3	2	3	1
Epithelquellungen:	3	2	1	7	1
Kernpolymorphien:	3	3	2	6	0
Sternzellschwellungen und -vermehrungen:	1	1	2	7	3

Ergebnis

Zwei der cholostatischen Hepatitiden zeigen keinerlei entzündliche Reaktion, keine Nekrosen oder sonstige Epithelveränderungen.

In 8 von 14 Punktaten insgesamt wurden keinerlei oder nur ganz geringe nekrotische Veränderungen gefunden.

Allein bei einem Patienten imponierten auffällig kräftige Parenchymzerstörungen. Angaben über etwaige andere morphologische Besonderheiten waren dem histologischen Bericht dieses Falles nicht zu entnehmen.

Trübe Schwellung, wechselnde Kerngröße, rundzellig-leukozytäre Infiltration der GLISSON-Felder sowie eine deutliche Vermehrung und Schwellung der Sinusendothelien finden sich bei ungefähr 50 % aller Untersuchten.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß neben dem einheitlich extrem erniedrigten Enzymwert dieser Gruppe ein überaus variables histologisches Bild steht. Spezifische qualitative Strukturveränderungen der akut entzündeten Leber, die, mit lichtmikroskopischen Mitteln faßbar, überzufällig häufig bei den 14 Fällen auftauchten und mit dem stark erniedrigten Cholinesterasewert unter Umständen korreliert sein könnten, fanden sich nach der Verteilung nicht.

13. Gamma-Globulinverhalten

Bei exakter Abgrenzung mehrerer in Frage kommender Krankheitsbilder gebührt dem Verhalten des Serumeiweißes, den Albuminen und auch den gamma-Globulinen eine wichtige Position in der diagnostischen Skala hepatologischer Erkrankungen.

Der Globulinspiegel steigt im Verlauf einer akuten Hepatitis jedoch erst dann charakteristisch, wenn die entzündliche

Reaktion des Mesenchyms eingesetzt hat: Frühstadien zeigen häufig unauffällige Werte.

Als Normwerte gelten in dieser Untersuchung 18 bis 22 % relativ zum Gesamteiweiß.

Mittlerer gamma-Globulinwert bei 44 Patienten

mit histologisch florider Hepatitis:	25,5 Rel. %
Einzelwertstreuung:	3,8 Rel. %
mittlerer Fehler des Mittelwertes:	0,7 Rel. %
Signifikanzgrenzen:	2,1 Rel. %

Mittlerer gamma-Globulinwert bei 53 Patienten

mit histologisch abklingender Hepatitis:	22,9 Rel. %
Einzelwertstreuung:	3,8 Rel. %
mittlerer Fehler des Mittelwertes:	0,5 Rel. %
Signifikanzgrenzen:	1,5 Rel. %

Ergebnis: Die Globulinfraktionen beider Gruppen unterscheiden sich signifikant.

14. Gamma-Globulinanstieg und Schwellung und/oder Vermehrung der KUPFFERschen Sternzellen

Dem retikulohistizytären System kommt neben der Fähigkeit zur Infektabwehr, Bildung von Retikulinfasern, Blutmauserung und Speicherung verschiedener Stoffe auch die der Immunkörperbildung zu.

Immunkörper werden als gamma-Globuline von Plasmazellen gebildet, deren Herkunft vermutlich einmal von undifferenziierten Adventitiazellen der Gefäße (ZOLLINGER) oder von Plasmoblasten hergeleitet werden kann, die ihrerseits kleine lymphoide Retikulumzellen zur Vorstufe haben.

histol. Diagnose:
floride Hepatitis

40

Gamma-
Globuline

i.
Rel. %

35

30

25

22

20

18

keine Mesenchym-
reaktion angegeben

mäßige

deutliche

starke

Reaktion des Mesenchyms eingesetzt hat: Frühstadien zeigen häufig unauffällige Werte.

Als Normwerte gelten in dieser Untersuchung 18 bis 22 % relativ zum Gesamteiweiß.

Mittlerer gamma-Globulinwert bei 44 Patienten

mit histologisch florider Hepatitis:	25,5 Rel. %
Einzelwertstrebweite:	3,8 Rel. %
mittlerer Fehler des Mittelwertes:	0,7 Rel. %
Signifikanzgrenzen:	2,1 Rel. %

Mittlerer gamma-Globulinwert bei 53 Patienten

mit histologisch abklingender Hepatitis:	22,9 Rel. %
Einzelwertstrebweite:	3,8 Rel. %
mittlerer Fehler des Mittelwertes:	0,5 Rel. %
Signifikanzgrenzen:	1,5 Rel. %

Ergebnis: Die Globulinfraktionen beider Gruppen unterscheiden sich signifikant.

14. Gamma-Globulinanstieg und Schwellung und/oder Vermehrung der KUPFFERSchen Sternzellen

Dem retikulo-histiozytären System kommt neben der Fähigkeit zur Infektabwehr, Bildung von Retikulinfasern, Blutmauserung und Speicherung verschiedener Stoffe auch die der Immunkörperbildung zu.

Immunkörper werden als gamma-Globuline von Plasmazellen gebildet, deren Herkunft vermutlich einmal von undifferenziierten Adventitiazellen der Gefäße (ZOLLINGER) oder von Plasmoblasten hergeleitet werden kann, die ihrerseits kleine lymphoide Retikulumzellen zur Vorstufe haben.

histol. Diagnose:
floride Hepatitis

40

Gamma-
Globulinei.
Rel. %

35

30

25

22

20

18

Keine Mesenchym-
reaktion angegeben

mäßige

deutliche

starke

40

Gamma-
Globu-
line
i.
Rel. %

histol. Diagnose:

abklingende Hepatitis

35

30

25

22

20

18

keine Mesenchym-
reaktion angegeben

mäßige

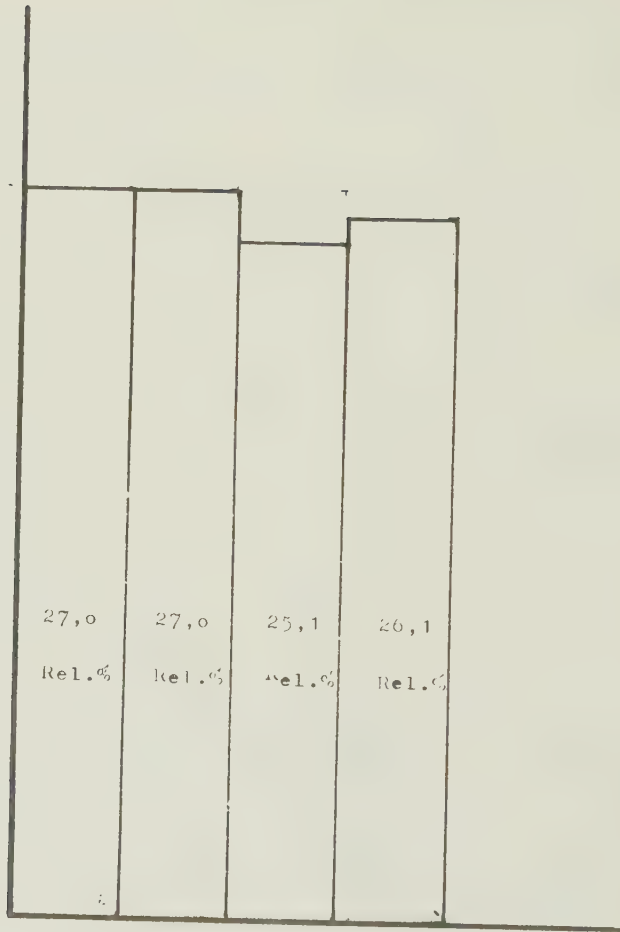
deutliche

starke

Mesenchymreaktion

histologische Diagnose:
fluoride Hepatitis

Gamma-
 Globuline
 i.
 Rel. %
Mittelwert



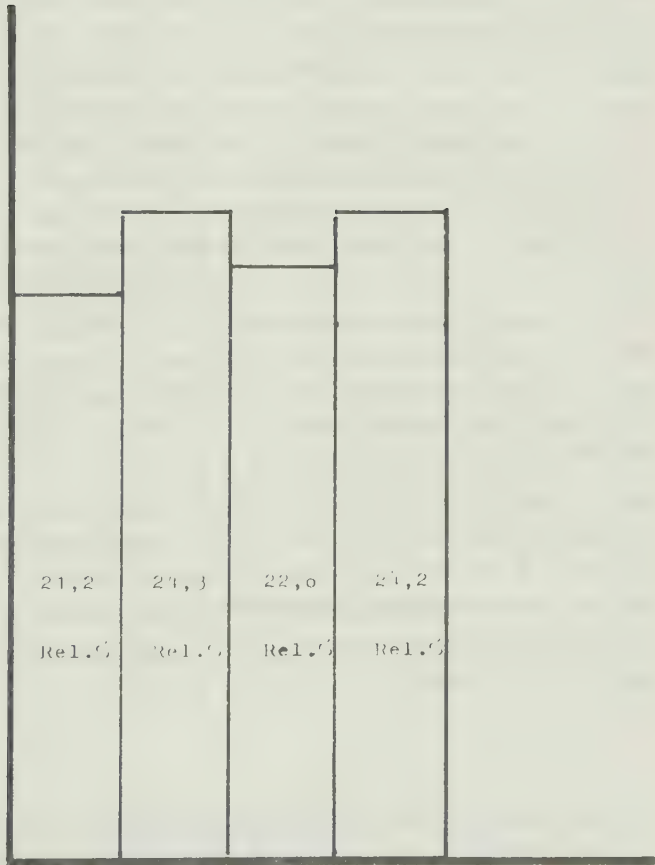
fastend mäßig deutlich stark

Mesenchymreaktion

histologische Diagnose:
abklingende Hepatitis

Gamma-
 Globuline
 i.
 Rel. %

Mittelwert



fehlend mäßig deutlich stark

Mesenchymreaktion

Im Folgenden soll geprüft werden, ob bei den beobachteten Patienten gamma-Globulinspiegel und Schwellung und/oder Vermehrung der Sternzellen als dem leberspezifischen Anteil des RHS miteinander korrelieren.

Zunächst sei kurz erwähnt, daß bei 13 von 44 Patienten (29,5 %) bei mäßig bis stark ausgeprägter Sternzellvermehrung und Verplumpung normale Eiweißwerte gemessen wurden. Das histologische Ergebnis erweist sich dagegen nur in 3 Fällen (7 %) als falsch negativ im Sinne des Vergleichs. In der Phase II ist ein falsch negatives Ergebnis der Blutchemie bei 34 % dieser Patientengruppe nachzuweisen.

In der Korrelationsstatistik wurde der mittlere Gewebsindex für die frische Hepatitis mit 3,2 (meist deutliche bis teilweise starke Schwellung und/oder Vermehrung der Sternzellen) errechnet. Der Globulinspiegel lag hier im Mittel bei 26,3 Rel. %. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0.0104.

Während der ausheilenden Erkrankung findet sich nach der Korrelationsstatistik ein mittlerer Globulinspiegel von 22,0 Rel. % und ein mittlerer Gewebsindex von 2.6. (Mäßige bis eher deutliche Mesenchymreaktion.) r war 0.0246.

Nach diesem Ergebnis kann bei den untersuchten Patienten ein korrelatives Verhalten der beiden Parameter nicht bestätigt werden.

15. Zur Frage der Zuverlässigkeit der klinischen Diagnose "Hepatitis infectiosa" - gemessen an den Ergebnissen der Leberhistologie

Die diagnostische Zuverlässigkeit der histologischen Untersuchungsergebnisse der Leber zeigte sich zunächst bei den Vergleichen einzelner Labortests mit den morphologischen Ergebnissen dieser Erkrankung.

Untersucht man nun allgemein klinische Diagnosen und histologische Befunde auf ihr etwaiges Übereinstimmen, so läßt sich dieses in 87 von 100 Fällen nachweisen.

Die übrigen 13 Fälle gliedern sich wie folgt:

<u>Fall</u>	<u>Klinik</u>	<u>Histologie</u>
1	unauffällig	nicht sehr aktive H.
2	unauffällig	floride H.
3	Hepatitis	Cholostase
4	unauffällig außer gering erhöhter SGPT	floride H.
5	unauffällig	noch floride H.
6	unauffällig	floride H.
7	ausgeheilte H.	vereinzelt Nekrosen und Entzündungszeichen
8	Hepatitis	geringe Mesenchymaktivität, kein Anhalt für H.
9	Hepatitis	schwere Fettleber
10	Hepatitis	Fettleber
11	unauffällig	floride H.
12	unauffällig	floride H.
13	Hepatitis	weitgehend abgeklungene H.

II. Diskussion der Ergebnisse

Durch Perfusionsversuche an isolierten Rattenlebern konnten MILLER u.a. nachweisen, daß das Leberparenchym unter anderem die Bildungsstätte für das gesamte Plasmaalbumin darstellt.

GOETZE betont, daß bei allen entzündlichen Veränderungen der Leber, die zu einer Zellschädigung führen, Albumine im Serum vermindert gefunden werden. (10) Quantitative Zusammenhänge jedoch fehlen zwischen den Zelluntergängen und den sinkenden Albuminwerten, wie in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte.

"Bei akuter Virushepatitis ist der Serumalbuminspiegel keineswegs regelmäßig gesenkt, obwohl gewisse Schwankungen durchaus möglich sind", schreibt BOCKUS, ohne sich zum morphologischen Bild weiter zu äußern. (2) TEICHMANN findet aufgrund einer umfangreichen epidemiologischen Studie an 1200 Fällen mit Hepatitis infectiosa regelmäßig einen erniedrigten Albuminanteil. (42)

Bei einer Kritik der Ergebnisse dieser vergleichenden Untersuchung sind zwei Faktoren besonders zu berücksichtigen im Zusammenhang mit einer korrelationsstatistischen Analyse von Albuminverhalten und Häufung der hepatitis-typischen disseminierten Einzelzellnekrosen:

- a) Die biologische Halbwertszeit der Plasmaalbumine beträgt etwa 26 Tage. Dieser lange Zeitraum erschwert den Versuch bei synchroner oder immerhin nahezu synchroner Untersuchung beider Vergleichsgrößen etwaige Korrespondenzen nachweisen oder ausschließen zu wollen.
- b) Ein spezifisches pathomorphologisches Zeichen des absinkenden Albuminspiegels im Verlauf einer Virushepatitis fehlt im lichtmikroskopischen Bild.

Die zuerst sichtbare Läsion bei Hepatitis sowie bei experimentellen Intoxikationen, wie z.B. durch Tetrachlorkohlenstoff, ist eine Veränderung des granulären endoplasmatischen Retikulums, die sich lichtmikroskopisch als schollige Basophilie dokumentiert. Diese Angabe findet sich bei dreien der untersuchten 100 Punktionsergebnisse, ohne daß daraus quantitative Schlüsse zu jeweiligen Eiweißwert gezogen werden konnten.

Das elektronenmikroskopische Äquivalent der scholligen Basophilie besteht in einer auffallenden Erweiterung, teilweisen Zertrümmerung des Retikulums, das von den Ribosomen getrennt wird. Außerdem kann es auch zur übermäßigen Bildung von glattem endoplasmatischen Retikulum kommen, gewöhnlich in Knäuelform. Ist dieses ausgedehnt genug, so läßt es sich unter dem Lichtmikroskop in Form von eosinophilen Einschlüssen erkennen, die nach SCHAFFER und POPPER auf eine Adaptationsbildung von Entgiftungsenzymen hinweisen. - Die Angabe über etwaige eosinophile Einschlüsse in den Hepatozyten findet sich in keinem der analysierten histologischen Befunde.

"Die Zertrümmerung und Erweiterung des granulären endoplasmatischen Retikulums dagegen spiegelt sich funktionell in einer mangelhaften Eiweißsekretion der Leberzellen wieder. Betroffen sind die Albuminsynthese sowie die Bildung verschiedener Proteine, die für die Blutgerinnung notwendig sind", beschreibt POPPER seine Beobachtungen an Hepatozyten unter dem Elektronenmikroskop bei 12000 bzw. 18000 facher Vergrößerung. (32)

Zu den betroffenen Proteinen, die ebenfalls von der erkrankten Leber mangelhaft produziert und ausgeschieden werden, gehört, wie auch HINSBERG und OTTO in verschiedenen Arbeiten betonen, die unspezifische Plasmacholinesterase. (30)

Erwähnt werden soll noch, daß Verfettungen, die in der akuten Phase häufiger angetroffen wurden, ebenfalls nicht

deutlich mit dem Albuminabfall korreliert waren. Dazu ist jedoch anzumerken, daß die Leber normalerweise stets chemisch nachweisbares Fett enthält, etwa zu 2 - 4 %, das aber zum größten Teil histologisch unsichtbar ist, da die Phosphatide eine Bindung der Neutralfette an Eiweißkörper des Zytoplasmas veranlassen. Erst wenn dieser Mechanismus gestört ist, kann Neutralfett färbereich nachgewiesen werden (Fettphanerose).

KAUFMANN betont nachdrücklich, daß die Annahme eines physiologischerweise "einigermaßen" beachtlichen Fettgehaltes in sichtbarer Tropfenform in den Leberepithelien immer größerer Skepsis begegne. (19)

Zusammenfassend ist zu wiederholen:

Die krankhafte Verminderung der Albumine im Plasma, deren Biosynthese eine ausschließliche Leistung des Leberparenchyms ist, wird deutlich durch eine Schädigung der Hepatozyten oder, vorsichtiger formuliert, des hepatozellulären Intermediärstoffwechsels. Eine quantitative Beziehung beider ist jedoch, ausgehend von den Ergebnissen der histologischen Routineuntersuchung, statistisch nicht faßbar.

Mit der Bestimmung der Enzymaktivitäten im Serum eines Hepatitiskranken geht die Untersuchung weit über die Möglichkeiten einer Funktionsprobe hinaus.

KARMEN und DE RITIS berichteten erstmalig über eine starke Erhöhung der SGOT und SGPT bei akuter Hepatitis sowie über eine geringe Zunahme der Aktivitäten bei Zirrhose und Verschlußikterus.

Die SGOT und SGPT katalysieren die Gleichgewichtsreaktion Glutamat und Oxalacetat = Asparaginat und alpha-Ketoglutarat bzw. Glutamat und Pyruvat = Alanin und alpha-Ketoglutarat. Beide Fermente werden durch eine Indikatorreaktion bestimmt, bei der die Umwandlung von DPNH in DPN⁺ photometrisch verfolgt wird.

Mehrere außerordentlich günstige Faktoren verleihen der Transaminasendiagnostik ihre überragende Bedeutung:

- a) Ihre hohe Sensibilität: Schon bei der Läsion von 1 von 15000 Zellen läßt sich ein Anstieg im Serum nachweisen.
- b) Ihr näherungsweise trägheitsloses Verhalten. Die offenbar kurzen Halbwertszeiten ermöglichen einen direkten "Einblick" in die akut geschädigte Leber.
- c) Ihre relative Spezifität.

Die SGPT, ein Zellenzym, soll nach neueren Untersuchungen fast ausschließlich im Zytoplasma lokalisiert sein und schon bei geringen Läsionen der Zellmembran ausgeschwemmt werden. Einer Nekrose bedarf es dazu nicht in jedem Fall.

Die SGOT, zum Teil in den widerstandsfähigen Mitochondrien lokalisiert, erreicht selten im Ablauf einer komplikationslos ausheilenden Hepatitis die Konzentration der SGPT.

Über das Schicksal beider Enzyme im strömenden Blut ist noch nicht viel Gesichertes bekannt - insbesondere nicht, inwieweit ihre normale Eliminationsrate bestimmt wird durch unbekannte Faktoren dieser fremden Umgebung. WILDHIRT spricht von einer Verzerrung der Enzymrelationen des Organs nach dem Austritt der Enzyme in den extrazellulären Raum. (45) Daß bei akutem Leberzellschaden die SGPT häufig höher als die SGOT sei, erklärt er durch den Lokalisationsfaktor und durch die unterschiedliche Eliminationsgeschwindigkeit im Serum. Unklar bleibt allerdings, welche einzelnen Faktoren den Enzymabbau beeinflussen.

Die morphologischen Äquivalente der gestörten Integrität der Leberzellen, die enzymdiagnostisch empfindlich registriert werden kann, sind ebenfalls nur mit hochempfindlichen Mitteln darzustellen. Wie bereits erwähnt, gilt nicht der massive Zelluntergang als alleinige Ursache eines Anstiegs der

Aktivitäten der SGPT. Es genügen bereits geringfügige, unter Umständen reversible Läsionen der Zellmembran, um die Enzyme des zytoplasmatischen Raumes ins Blut auszuschwemmen. Die Zellmembran kann als eins der leistungsfähigsten, kompliziertesten und damit auch empfindlichsten Gebilde der Zelle angesehen werden. Ein erheblicher Teil des Energieaufkommens muß zur Aufrechterhaltung der Grenzflächenfunktion verwandt werden, damit es zu keinen Diffusionsvorgängen zwischen dem intrazellulären Raum mit hoher Enzymkonzentration und dem extrazellulären Raum mit niedriger Konzentration kommt.

Elektronenoptisch faßbare gestaltliche Veränderungen der Hepatozyten, die eine verminderte Membranfunktion zur Folge haben oder eine solche unter Umständen selbst darstellen oder mit einer solchen einhergehen und auch lichtmikroskopisch summarisch zu erfassen sind, wurden neben Angaben über frische Nekrosen in der Auswertung berücksichtigt:

- a) "Trübe Schwellung" als lichtmikroskopisches Bild einer hydropischen Schwellung der Mitochondrien, verursacht durch O_2 -Mangel, Hunger, Vergiftung oder eben infektiöse Noxen.
- b) "Schollige Basophilie" als lichtmikroskopisches Bild einer Änderung des Verhältnisses von granuliertem zu glattem Ergastoplasma.
- c) "Vakuoläre Zelldegenerationen" als lichtmikroskopisches Bild einer zystischen Ausweitung endoplasmatischer Hohlräume durch vermehrte Wasseraufnahme.

Zum histologischen Bild der "Trüben Schwellung" ist zu erwähnen, daß seit Einführung der Phasenkontrastmikroskopie und der auf diesem Wege gewonnenen Erfahrungen nach ALTMANN entschieden ist, daß die morphologischen Phänomene der "Trüben Schwellung" auf einer Veränderung der Mitochondrien selbst beruhen und nicht einer intrazellulären Eiweißfällung ihre Entstehung verdanken. Gelegentlich voneinander abge-

grenzte Unterformen, die albuminöse Trübung und tropfige Entmischung, stellen nur zwei aufeinander folgende Stufen desselben Quellungsvorganges dar. (33)

ZELLER u.a. versuchen die Schwellung der Mitochondrien in erster Linie mit einem Mangel an ATP-ase zu erklären. (48) Dazu wird festgestellt, daß eine Mitochondrienschwellung in vitro erzeugt werden könne: Nach fraktionierter Zentrifugierung von Mäusehepatomen findet man im Vergleich zu normalem Lebergewebe im Zytoplasma und in den Mikrosomen mehr und in den Mitochondrien weniger ATP-ase. Unterläßt man es nun der Suspension der ATP-ase verarmten Mitochondrien ATP-ase zuzusetzen, so schwellen sie an.

Als Ergebnis der Untersuchung von Transaminasenhöhe und histologisch nachgewiesenen Nekrosen der Leberzellen wurde gefunden: Fehlende Korrelationen im floriden und eine schwache Korrelation der Parameter im abklingenden Stadium der Hepatitis infectiosa.

Besonderes Gewicht erhält die Diskrepanz der Ergebnisse beider Methoden durch den Umstand, daß sich auch hier die Leberblindpunktion als allgemein zuverlässiger erweist. Geht man davon aus, daß im floriden Stadium immerhin 20 % der Patienten bei nur schwach pathologischer Fermentaktivität - bei einem Patienten ist sie absolut unauffällig - massive Zellnekrosen im mikroskopischen Bild zeigen oder sich andererseits zwei Patienten nur finden mit Fermentwerten von 400 bis 500 mE und einer nur mäßigen Epithelquellung des Lebergewebes, so werden die Grenzen beider Methoden deutlicher: Hiernach gebührt der Punktion aufgrund ihrer zuverlässigeren Ergebnisse der Vorrang.

Im abklingenden Stadium zeigt sich ein ähnliches Bild: Bei etwa 15 % versagt die fermentchemische Untersuchung.

In einer kritischen Untersuchung des diagnostischen Aussagewertes enzymatischer Proben bei akuter Hepatitis stellen

SCHMIDT (39), ferner BOBARY und DAN (6) fest: "Exquisit hohe Transaminasenwerte gehen mitunter der Gewebsveränderung voran." 5 % der insgesamt 90 Patienten dieses Vergleiches könnten nach Lage der Dinge dieser Gruppe zugerechnet werden. - An anderer Stelle heißt es: "Es sind auch Fälle bekannt, bei denen am Ende der ikterischen Phase der Prozeß feingeweblich noch florid und der Transaminasenspiegel i.S. bereits nahezu normal ist." Hier finden sich insgesamt 18 Patienten mit einer zumindest dem äußeren Anschein nach ähnlichen Konstellation. Ob diese Vermutung allerdings tatsächlich zutrifft, kann nicht schlüssig bewiesen werden, da meist nur einmal punktiert wurde.

Bei den Ergebnissen der abklingenden Phase fallen strenggenommen sogar 50 % der beobachteten Patienten mit einem "falsch" negativen Enzymbefund auf: ein absolut unauffälliger Enzymspiegel einerseits, geringe, mäßige oder sogar häufige Zellnekrosen andererseits. ("Falsch" in Anführungsstrichen, weil nicht der Enzymbefund an sich falsch ist, sondern eher der Zeitpunkt, den man wählte, um ihn zu bestimmen.

BÜCHMANN u.a. fanden, daß bei der Hepatitis mit großer Regelmäßigkeit eine Erhöhung des Serumeisens besteht, die gegenüber anderen Leberkrankheiten auffällt. Auch WARBURG und KREBS berichteten über einen Fall von Ikterus (Hepatitis?) mit Hypersiderämie. HEILMEYER und PLÖTNER führten photochemische Verfahren zur Bestimmung des Fe-Gehaltes ein. PETERSON stellte 1952 eine Vermehrung auf 295 gamma % in 55 von 60 akuten Fällen fest. Dabei fand sich ein höchster Titer in der zweiten Krankheitswoche, unabhängig davon, ob ein Ikterus vorlag oder nicht.

Die Frage, in welcher Weise die entzündete Leber den Eisenspiegel zu modifizieren vermag, wurde u.a. von BOLEY und CHRISTIANSON beantwortet. (19) Sie beobachteten einen deut-

lichen Anstieg der Fe-Werte parallel zur Ausdehnung experimentell erzeugter Leberzellnekrosen - ein Ergebnis, das nach dieser Untersuchung nicht bestätigt werden konnte. SMETANA (2) jedoch bestätigt ebenfalls, daß zwischen erhöhten Serum-eisenwerten und dem Ausmaß der Leberzellnekrosen deutliche Beziehungen (good correlations) bestünden und zwar in durchaus analoger Weise. "War die Phase der akuten Nekrosen vorüber, so kehrte der Serumeisenspiegel zu den Ausgangswerten zurück, obwohl Funktionsausfälle des Leberparenchyms weiterhin nachzuweisen waren."

Zwischen der Höhe der Werte und der Schwere der Verlaufsform waren nach SMETANA keine Beziehungen nachzuweisen. Höchste Werte wurden 12 bis 31 Tage, also in einem recht großen Zeitabschnitt, nach Sichtbarwerden des Ikterus festgestellt.

Nach WILDHIRT und SIEDE kommt dem Verhalten des Serumeisenspiegels eine differentialdiagnostische Bedeutung zu. In seinem diagnostischen Wert sei er den Transaminasen nächststrängig. (45)

Der Aussagewert der eigenen Ergebnisse wird leider durch die beschränkte Anzahl jener Fälle, bei denen das Serumeisen zum Zeitpunkt der Blindpunktion untersucht wurde, eingeschränkt. Dennoch darf zu der oben vertretenen Ansicht festgehalten werden: Weder im floriden noch im abklingenden Stadium einer epidemischen Hepatitis verhielten sich Eisenkonzentration im Blut und Pathomorphologie in genügend großer Anzahl der Fälle analog. Besonders auf der Höhe eines entzündlichen Schubes vermochte der blutchemische Befund das Bild einer massiven Nekrose der Hepatozyten oft nur ungenügend wiederzuspiegeln.

Offenbar gelingt es nur, geht man beispielsweise von dem Ergebnis SMETANAs aus, zwischen frischen Zellnekrosen und dem akut angehobenen Serumeisenspiegel eine Beziehung nachzuwei-

sen: Über das Alter der in den Befunden erwähnten Nekrosen wurden keine Angaben gemacht: Ein erneuter Aspekt, der vielleicht die in dieser Analyse nachgewiesenen fehlenden Korrelationen zwischen den Parametern aller der Einzeluntersuchungen erklären könnte, die die Leberzellnekrose als morphologisches Vergleichsmuster benützen. Da die ausgewerteten Funktionsergebnisse zum überwiegenden Teil von Untersuchungen stammten, die der Verlaufskontrolle dienten, kann füglich erwartet werden, daß sicher auch ein erheblicher Anteil der darin beschriebenen Nekrosen bereits älter waren.

Der Gesichtspunkt des Zeitfaktors gilt demnach auch für das Kapitel "Serumcholinesteraseabfall und Leberzellnekrosen". Der Umstand, daß beispielsweise Sekretionsenzyme vom Typ der Serumcholinesterase in der infektiös geschädigten, aber lichtmikroskopisch noch intakten Leberzelle nur mehr vermindert oder überhaupt nicht mehr produziert werden, könnte zur Erklärung folgender Ergebnisse herangezogen werden: Beispielsweise zeigen 3 Patienten, wie oben angeführt, extrem erniedrigte Cholinesterasewerte ohne den Nachweis einer einzigen Nekrose im histologischen Bild - das Lichtmikroskop ist noch nicht in der Lage, die in ihrer Synthesekapazität bereits infektiös geschädigten Leberzellen kenntlich zu machen.

Andere Patienten (21 %) haben bei stark gehäuften Nekrosen normale Aktivitäten: hier hat die Kompensation durch das übrige integrale Parenchym bereits eingesetzt, während im Lichtmikroskop noch die "sichtbaren Trümmer einer bereits abgelauften Katastrophe" den morphologischen Eindruck bestimmen.

Obwohl offenbar "träger" als beispielsweise die enzymdiagnostische Methodik, erweist sich die histologische Kontrolle einer Hepatitis infectiosa auch beim Vergleich von Mesenchymreaktion und gamma-Globulinanstieg fast durchweg als weitaus zuverlässiger. Über ein Viertel der Fälle mit flori-

der Krankheit zeigen bei deutlicher Sternzellreaktion normale Bluteiweißwerte. In der abklingenden Phase sind es sogar 34 % der Untersuchten.

Ob nun in diesem Fall das Mesenchym auf einen entzündlichen Reiz allgemein empfindlicher und rascher reagiert und die Mehrproduktion an gamma-Globulinen durch das Plasmazellsystem eine größere Zeitspanne benötigt oder die Vorgänge analog den oben dargelegten Vorstellungen ablaufen, kann an dieser Stelle ebenfalls nur Gegenstand von Vermutungen sein.

Zusammenfassend ist zu wiederholen, daß der gamma-Globulinspiegel und die damit in einem denkbaren pathophysiologischen Zusammenhang stehenden Reaktionen des Leberanteils des RHS in Form der KUPFFERschen Zellen weder in floriden noch abklingenden Hepatitisstadien bei den hier untersuchten Patienten quantitativ korreliert sind.

Am Rande sei vermerkt, daß KOLOS und KELTEN (20) den diagnostischen Wert der verhältnismäßig groben elektrophoretischen Aufzeichnung allgemein eingeschränkt wissen wollen. Neben Ungenauigkeiten, die durch Differenzen im Detail des Arbeitsganges wie der Hitzefixation und der unterschiedlichen Adsorption entstünden, erlaube die Papierelektrophorese allgemein auch deswegen nur unzuverlässige Schlußfolgerungen, weil sie große und inhomogene Proteinfractionen erfasse. - Letzterer Vorbehalt dürfte jedoch in erster Linie bei der Lösung spezieller immunologischer Probleme, mit denen sich beide Autoren besonders beschäftigten, Bedeutung haben.

C. Zusammenfassung

100 Leberpunktionsergebnisse, bei 90 Patienten mit infektiöser Hepatitis oder Serumhepatitis gewonnen, werden ausgewertet.

Hinweise im histologischen Befund über Einzel- oder Gruppenzellnekrosen sowie Schwellung und/oder Vermehrung der KUPFFERschen Sternzellen werden einem Quantifizierungsschema zugeordnet, das sich gliedert in:

- Angabe über den Parameter fehlt
- Parameter vereinzelt vorhanden
- Parameter mäßig gehäuft vorhanden
- Parameter deutlich gehäuft vorhanden
- Parameter stark gehäuft vorhanden.

Weiterhin werden diese morphologischen Merkmale mittels Signifikanz- und Korrelationsberechnung mit 6 humoralen Hepatitiszeichen verglichen:

- Albuminverminderung
- SGPT-Anstieg
- SGOT-Anstieg
- Serumeisenanstieg
- Abfall der Serumcholinesterase
- Anstieg der Gamma-Globuline.

1. Die Veränderungen der Plasmaalbumine sind mit Leberparenchymveränderungen im Sinne einzelner oder gruppierter Leberzellnekrosen bei den untersuchten Patienten nicht quantitativ gekoppelt. Bei florider Hepatitis infectiosa fand sich ein Korrelationskoeffizient von 0.0695 und bei abklingender Erkrankung ein solcher von 0.0980.

2. Die Transaminasenaktivitäten im Plasma und die lichtmikroskopisch sichtbaren Parenchymschäden der Leber zeigen

ebenfalls kaum eine quantitative Beziehung: Nur im abklingenden Stadium der Hepatitis bestand zwischen der Anzahl der Zellnekrosen und der SGPT-Aktivität im Blut eine Korrelation, wobei der zu berechnende Korrelationskoeffizient 0.4824 betrug.

3. Die SGPT in akuter Phase und die SGOT in akuter und in abklingender Phase zeigten oft auffallend schwächere Aktivitäten als nach dem Ausmaß der geweblichen Veränderungen zu erwarten war.

4. Eine Korrelation zwischen Serumeisenhöhe und Häufung der Leberzellnekrosen ließ sich bei den untersuchten Patienten ausschließen. (Korrelationskoeffizient 0.0992 bzw. 0.0545).

5. Während florider Hepatitis infectiosa läßt der Vergleich der Serumcholinesterase mit morphologischen Leberveränderungen, hier Leberzellnekrosen, ebenfalls keine Beziehung erkennen.

Bei abklingender Entzündung fand sich eine schwache Korrelation (Koeffizient 0.2128) beider obiger Parameter.

6. Gamma-Globuline im Blutserum und Vermehrung der mesenchymalen Elemente der Leber sind ebenfalls quantitativ nicht miteinander gekoppelt. Allgemein waren die humoralen Befunde weit weniger eindrucksvoll als nach der Schwere der morphologischen Veränderungen, hier Schwellung und Vermehrung der KUPFFERschen Sternzellen zu erwarten war: ein Ergebnis, das letzthin auch von GMYREK u.a. bestätigt wurde (9).

7. In einer weiteren graphischen Analyse wurden Hepatitispatienten mit jeweils einem gemeinsamen wesentlichen morphologischen Befund in der Leber zusammengestellt und daraufhin die Mittelwerte der blutchemischen Er-

gebnisse, die als Korrelat dieser feingeweblichen Veränderung gelten konnten, verglichen:

Die in der Korrelationsstatistik nachgewiesene, wenn auch geringe Koppelung der Parameter bei "SGOT und Leberzellnekrosen im abklingenden Stadium" und "Cholinesterase und Leberzellnekrosen im abklingenden Stadium" (s.o.) konnte nach diesem, allerdings nur grob orientierenden graphischen Vergleich nicht bestätigt werden.

Demgegenüber fand sich bei der Untersuchungsgruppe "SGOT und Leberzellnekrosen im floriden Stadium" eine stufenweise Erhöhung der mittleren SGOT-Aktivitäten - je nach Schwere der morphologischen Veränderungen.

8. Das Beobachtungsgut wurde unter mehreren Hundert Hepatitiskranken ausgewählt, die von 1961 bis 1967 in der I. Medizinischen Klinik der Universität München stationär behandelt wurden. Die histologischen Ergebnisse stammten einheitlich aus dem Pathologischen Institut der Universität:

Bei 87 von 100 Leberblindpunktionen stimmten zum Zeitpunkt der Punktion klinische und histologische Diagnose überein.

In 8 Fällen bestand klinisch kein Anhalt für eine Hepatitis infectiosa - die Diagnose wurde auf Grund der Punktion gestellt.

In 5 Fällen fanden sich die klinischen Zeichen einer Hepatitis infectiosa, histologisch jedoch entweder Veränderungen im Sinne einer Fettleber (2 Fälle), Cholestase (1 Fall) oder geringen Mesenchymaktivität (2 Fälle).

D. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Altmann, H.W. Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas, Handbuch der Allgemeinen Pathologie; Springer 1955
- (2) Bockus Gastroenterology, Vol. III, Second Ed.; Saunders, Philadelphia-London 1965
- (3) Brühl, W. Leber- und Gallenwegserkrankungen; Thieme 1966
- (4) Büchner, F. Allgemeine Pathologie; Urban & Schwarzenberg, 1962
- (5) Cruz, Peralta, Bavila Beziehungen zwischen klinischen und pathologischen Befunden bei Leberbiopsien nach Hepatitis; Acta hepatosplenologica 1955
- (6) Dan, S., Bobary, I. Über die Bedeutung von Enzymuntersuchungen bei Krankheiten der Leber; Acta hepatosplenologica 1963
- (7) Elster, Weichmann Die Beurteilung von Leberpunktionen unter Berücksichtigung der Abgrenzung einer chronischen Hepatitis vom Phasenbild einer abklingenden Hepatitis; Acta hepatosplenol. 1962
- (8) Gehrhardt, H. Die morphologischen Bestandteile des Blutes; Taschenbuch der med.-klinischen Diagnostik, Müller-Seifer-Kreß; J.F. Bergmann, 1962
- (9) Gmyrek, D., Klemm, P., Quantitative Beziehungen zwischen serochemischen und histologischen Befunden bei Hepatitis infectiosa, DMW 2, 432, 1969
Kranz, P., Kunz, W.
- (10) Goetze Lehrbuch der pathologischen Physiologie, VEB Fischer 1964
- (11) Grumbach, Kikuth Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger I, 1958

- (12) Haagen, E. Viruskrankheiten des Menschen; Steinkopf, Darmstadt, 1965
- (13) Haas-Vivell Virus-Rickettsien-Infektionen; Lehmann
- (14) Hamperl, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Springer 1965
- (15) Haug, H. Bedeutung und Grenzen der quantitativen Meßmethoden in der Histologie; Med. Grundlagenforschung, Thieme, Bd. IV, 1962
- (16) Hoff Klin. Physiol. u. Pathol.; Thieme 1962
- (17) Holle, G. Die gegenwärtigen Vorstellungen über den Feinbau der Leber, Acta hepatosplenologica, 1961
- (18) Kalk, Wildhirt Die Krankheiten der Leber, Klinik der Gegenwart, Bd. VIII, 1958
- (19) Kaufmann-Staemmler Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, De Gruyter 1958
- (20) Kolos, Kelten Immunelektrophoretische Befunde bei Hepatitis epidemica, Acta hepatosplenol. 1965
- (21) Lang, W. Möglichkeiten und Grenzen der Leberdiagnostik in der Praxis; Ärztl. Fortbildung, Bd. XV, Schattauer Verlag 1967
- (22) Lang, W.,
Intseluloglu, S. Zur Methode und klinischen Bedeutung der Cholinesterasebestimmung im Serum; Klin. Wochenschrift 40, 312, 1962
- (23) Lang, W. Serumcholinesterase und Leberkrankheit, MMW 105, 1598-1602 (1962)
- (24) Langness, U.,
Müller, W. Die klinische Bedeutung der Takata-Ara-Reaktion und des Weltmannschen Koagulationsbandes im Vergleich zur Papierelektrophorese, Med. Klinik 20, 1966

- (25) Leuthardt, F. Lehrbuch der physiologischen Chemie, De Gruyter, 1963
- (26) Lindner, H. Der praktische Wert der Enzymdiagnostik bei den Erkrankungen der Leber und Gallenwege, Materia medica 1966
- (27) Markoff, N. Klinik, Differentialdiagnostik und Therapie der akuten Hepatitis, Ärztliche Fortbildung, Bd. XV, Schattauer 1967
- (28) Meythaler, F.,
Schick, R. Über die Hepatitis contagiosa und ihre Folgeerscheinungen, Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, II. Bd. 1951 Springer
- (29) Opitz, Schmid Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. V, 1963
- (30) Otto, H. Leber und Cholinesterase, Materia med. 1966
- (31) Popp Die Leber, Thieme 1961
- (32) Popper, H. Leberpathologie, Med. Prisma 1/66
- (33) Popper, H.,
Schaffer, F. Progress in Liver Disease, Vol. II, Grune and Sheraton, New York 1965
- (34) Popper, H.,
Schaffer, F. Die Mesenchymreaktion auf Parenchymschädigungen - zum Problem der chronischen Hepatitis, Die Med. Welt 20/65, Schattauer
- (35) Reich, Th. Idee und Praxis der medizinischen Statistik
- (36) Rivers, Horsfall Viral and rickettsial infections of man, Lipincott
- (37) Roessle Handbuch der speziellen Histologie und Anatomie, Springer, 1930
- (38) Scheidegger Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. 11, 1965

- (39) Schmidt, E.W. Fortschritte der Gastroenterologie, Thieme, 1959
- (40) Sherlock, S. Krankheiten der Leber und Gallenwege, Lehmann, 1965
- (41) Siede, W. Virushepatitis und Folgezustände, Barth 1958
- (42) Teichmann, W. Untersuchungen zur Klinik und Epidemiologie der Hepatitis epidemica, VEB Fischer, 1962
- (43) Thaler, H. Über den histologischen und pathologischen Ablauf der Virushepatitis, Acta hepatosplenol. 1956
- (44) Wildhirt, E. Die klinische Bedeutung der Enzymbestimmung im Serum bei Leberkrankheiten, Materia medica 2, 1962
- (45) Wildhirt, E. Laboratoriumsdiagnostik der akuten Hepatitis, DMW 19, 90 (1965)
- (46) Weppler, W. Die morphologische Diagnose der Hepatitis und ihre Abgrenzungen, Die ärztliche Fortbildung, Bd. XV, Schattauer, 1967
- (47) Ward, Ulevitch Der diagnostische Wert der Leberpunktion, Acta hepatosplenol. 1955
- (48) Zeller, E.A. Physiologie und Pathologie der Enzyme, Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. II, Springer 1955
- (49) Zollinger, H.U. Pathologische Anatomie I, Thieme 1968

Herrn Professor Dr.med. W. Lang danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Ekkart Schrader, wurde am 31. Juli 1942 als Sohn des Lehrers Friedrich Schrader und seiner Ehefrau Hanna in Lühnde, Reg.Bez. Hildesheim, geboren.

In Hildesheim besuchte ich von 1949 bis 1953 die Grundschule und sodann das dortige Gymnasium Andreanum, an dem ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Mein medizinisches Studium begann ich an der Universität Erlangen im Sommersemester 1962. Nach dem Physikum im Herbst 1964 wechselte ich für zwei Semester zur Universität Innsbruck über.

Vom Wintersemester 1965/66 bis zum Wintersemester 1967/68 studierte ich an der Universität München Medizin.

